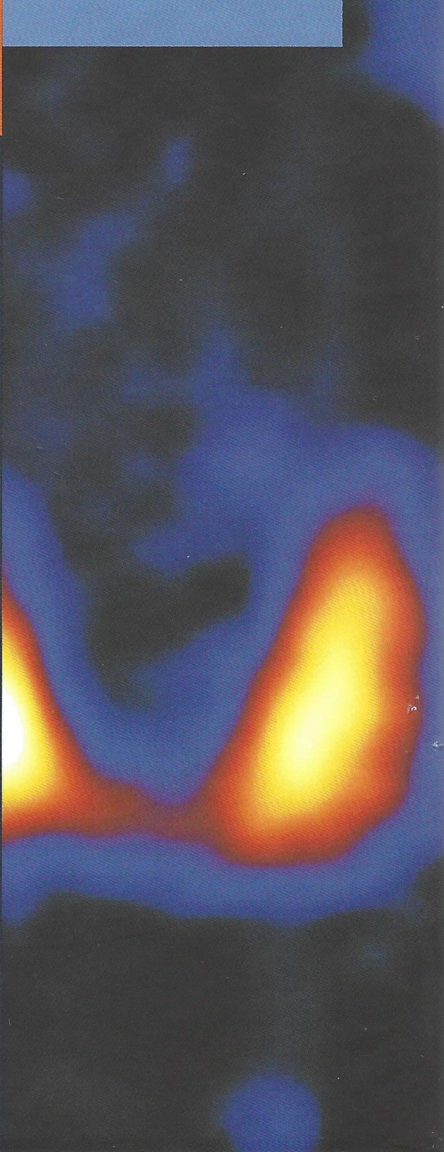
А.Н. Окороков



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ



5

89	Лечение сахарного диабета	1
90	Лечение хронических осложнений сахарного диабета	127
91	Лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом	202
92	Лечение диффузного токсического зоба	221
93	Особенности лечения различных вариантов синдрома тиреотоксикоза	232
94	Лечение тиреотоксического криза	245
95	Лечение синдрома гипотиреоза	251
96	Лечение гипотиреоидной комы	267
97	Лечение тиреоидитов	271
98	Лечение аутоиммунной офтальмопатии	277
99	Лечение йоддефицитных состояний	292
100	Лечение узлового зоба	300
101	Лечение гиперпаратиреоза	306
102	Лечение гипопаратиреоза	318
103	Лечение синдрома гиперкортицизма (болезни и синдрома Иценко-Кушинга)	334
104	Лечение гиперальдостеронизма	345
105	Лечение синдрома гипокортицизма (надпочечниковой недостаточности)	353
106	Лечение острой надпочечниковой недостаточности	369
107	Лечение врожденной дисфункции коры надпочечников	375
108	Лечение феохромоцитомы и феохромоцитомового криза	386
109	Лечение акромегалии	397
110	Лечение несахарного диабета	409
111	Лечение синдрома приобретеного гипопитуитаризма у взрослых	415
112	Лечение синдрома гиперпролактинемии	421
113	Лечение гипогонадизма у мужчин	429
114	Лечение ожирения	438
115	Лечение метаболического синдрома	462

Уважаемые подписчики!

Книга публикуется в ознакомительных целях!

Запрещено публиковать на сторонних каналах, группах и сайтах!

Наш канал в телеграме **MEDKNIGI** «**Медицинские книги**».

ССЫЛКА В ТЕЛЕГРАМЕ : **@medknigi**

А. Н. Окороков

Руководство по лечению внутренних болезней

Том 5

Лечение эндокринных болезней

Издание третье,
переработанное и дополненное

Москва
Медицинская литература
2018

Содержание

Глава 89
Лечение сахарного диабета ... 1
Этиологическая классификация сахарного диабета ... 1
Этиология и патогенез ... 2
Сахарный диабет 1 типа ... 2
Сахарный диабет 2 типа ... 4
Другие специфические типы сахарного диабета ... 5
Генетические дефекты функции β-клеток островков Лангерганса ... 5
Генетические дефекты действия инсулина ... 6
Сахарный диабет, обусловленный заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы ... 7
Сахарный диабет, обусловленный другими эндокринопатиями ... 8
Сахарный диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами ... 8
Сахарный диабет, вызванный инфекциями ... 8
Необычные формы иммуноопосредованного сахарного диабета ... 8
Другие генетические синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом ... 9
Гестационный сахарный диабет ... 9
Критерии диагностики сахарного диабета ... 9
Терапевтические цели при сахарном диабете ... 12
Лечение сахарного диабета 1 типа ... 15
Основы лечебного питания при сахарном диабете 1 типа ... 15
Определение энергетической ценности суточного рациона пациента ... 15
Распределение приема пищи в течение дня ... 17
Расчет основных ингредиентов пищи в суточном рационе ... 18
Рацион пациента с сахарным диабетом 1 типа ... 18
Система хлебных единиц ... 29
Исключение из рациона пациента продуктов, содержащих легко всасывающиеся углеводы ... 30
Запрещение употребления алкоголя ... 30
Обеспечение рациона пациента достаточным количеством пищевых волокон ... 31
Режим физической активности ... 32
Инсулинотерапия ... 33
Режимы инсулинотерапии ... 34
Препараты инсулина ... 39
Обучение и самоконтроль пациентов ... 49
Рациональная психотерапия ... 51
Новые технологии инсулинотерапии ... 51
Клеточные технологии в лечении сахарного диабета 1 типа ... 51
Трансплантация части поджелудочной железы ... 51
Трансплантация β-клеток и островков Лангерганса ... 51
Перспективные направления лечения сахарного диабета 1 типа ... 52
Лечение сахарного диабета 2 типа ... 52
Этиология и патогенез сахарного диабета 2 типа ... 52
Инсулинорезистентность ... 53
Дефект секреции инсулина ... 56
Дефект секреции глюкагона ... 58
Гиперпродукция глюкозы в печени ... 58
Роль феномена глюкозотоксичности в развитии сахарного диабета 2 типа ... 58
Этапы прогрессирования сахарного диабета 2 типа ... 59
Лечебное питание. Лечение ожирения ... 61
Общие принципы лечебного питания при СД 2 типа ... 62

Прекращение курения ... 63
Режим физической активности ... 63
Лечение антигипергликемическими препаратами ... 63
Препараты, снижающие инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидиндионы) ... 64
Препараты, стимулирующие секрецию инсулинов (секретагоги) ... 73
Лечение препаратами инкретинового ряда (инкретин-модифицирующая терапия) ... 82
Препараты, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике ... 94
Аналоги амилина ... 95
Комбинированные пероральные препараты метформина и сульфонилмочевины для лечения сахарного диабета 2 типа ... 96
Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа – глифлозины ... 97
Другие препараты ... 97
Инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа ... 98
Постоянная инсулинотерапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа ... 98
Алгоритмы ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа ... 103
Алгоритм Российской ассоциации эндокринологов ... 103
Алгоритм Международной федерации диабета ... 107
Алгоритм Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета ... 108
Алгоритм Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов ... 111
Фитотерапия сахарного диабета 2 типа ... 113
Составы сборов лекарственных растений ... 114
Сахарный диабет и беременность ... 115
Особенности физиологических изменений углеводного обмена при нормально протекающей беременности ... 115
Влияние беременности на течение прегестационного диабета ... 116
Особенности ведения во время беременности прегестационного сахарного диабета ... 116
Риски для беременной женщины с прегестационным сахарным диабетом ... 119
Риски для плода и новорожденного, обусловленные сахарным диабетом у матери ... 119
Ведение беременности на фоне сахарного диабета ... 120
Тактика родоразрешения беременной с сахарным диабетом ... 122
Инсулинотерапия в послеродовом периоде ... 123
Гестационный сахарный диабет ... 123
Основные принципы лечения гестационного сахарного диабета ... 125
Послеродовое наблюдение женщин с гестационным сахарным диабетом ... 126

Глава 90
Лечение хронических осложнений сахарного диабета ... 127
Диабетическая нефропатия ... 128
Основные клинические и лабораторные проявления диабетической нефропатии ... 129
Лечение диабетической нефропатии ... 133
Гликемический контроль ... 133
Модификация образа жизни ... 137
Лечение артериальной гипертензии, достижение целевого уровня артериального давления ... 138
Нормализация липидных нарушений ... 140
Коррекция анемии ... 142
Коррекция метаболических нарушений ... 145
Коррекция проницаемости почечного фильтра ... 146
Антиагрегантная терапия ... 146
Экстракорпоральная заместительная почечная терапия ... 148
Диабетическая нейропатия ... 148
Патогенез диабетической нейропатии ... 148
Роль гипергликемии и метаболических нарушений в нервной ткани ... 148

Нарушение кровоснабжения нервов (поражение vasa nervorum) ... 150
Роль аутоиммунных механизмов ... 150
Классификация диабетической нейропатии ... 150
Лечебная программа ... 151
Роль компенсации сахарного диабета, контроля гликемии в лечении диабетической нейропатии ... 152
Здоровый образ жизни (нормализация массы тела, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, режим физической активности, рациональное питание) ... 152
Патогенетическое лечение ... 152
Лечение альфа-липоевой кислотой ... 152
Лечение нейротропными витаминами группы В ... 155
Лечение препаратом келтикан комплекс ... 159
Восполнение дефицита магния ... 159
Лечение ипидакрином (нейромидином) ... 159
Лечение депротеинизированным гемодериватом (актовегином) ... 160
Снижение активности сорбитолового шунта метаболизма глюкозы (лечение ингибиторами альдозредуктазы) ... 161
Лечение болевого синдрома при диабетической нейропатии ... 161
Антидепрессанты ... 162
Антиконвульсанты (противосудорожные средства) ... 163
Центральные анальгетики ... 164
Местные анестетики ... 165
Коррекция дислипидемии ... 166
Физиотерапевтическое лечение ... 167
Электролечение ... 167
Иглорефлексотерапия ... 168
Гипербарическая оксигенация ... 168
Бальнеотерапия ... 168
Массаж ... 168
Другие методы лечения диабетической нейропатии ... 168
Лечение диабетической полинейропатии сулодексидом ... 168
Лечение ингибиторами протеинкиназы С ... 169
Применение сосудистого эндотелиального фактора роста ... 169
Применение ингибиторов образования конечных продуктов гликирования структурных белков ... 169
Особенности лечения автономной вегетативной нейропатии ... 169
Лечение гастроинтестинальной формы вегетативной нейропатии ... 170
Лечение кардиоваскулярной формы диабетической вегетативной нейропатии ... 172
Лечение эректильной дисфункции у больных с диабетической вегетативной нейропатией ... 172
Лечение пареза мочевого пузыря ... 176
Лечение синдрома диабетической стопы ... 176
Лечение нейропатической формы синдрома диабетической стопы с язвой стопы ... 177
Лечение нейропатической формы диабетической стопы с остеоартропатией ... 179
Лечение нейроишемической формы синдрома диабетической стопы ... 180
Профилактика синдрома диабетической стопы ... 182
Лечение диабетической ретинопатии ... 183
Компенсация сахарного диабета и достижение индивидуальных целевых уровней гликемии и HbA1c ... 184
Коррекция дислипидемии ... 184
Лечение артериальной гипертензии ... 185
Лечение трайкором ... 185
Интравитреальное введение ингибиторов эндотелиального фактора роста ... 186
Лазерная коагуляция сетчатки ... 187
Витрэктомия ... 187
Некоторые дополнительные методы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии ... 188

Особенности лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете ... 189
Общие основные положения лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом .. 192
Механизм неблагоприятного влияния тиазидных диуретиков на углеводный обмен ... 193
Общие рекомендации по лечению АГ при СД ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ... 194
Общие рекомендации по лечению АГ у пациентов с СД антагонистами рецепторов к ангиотензину II 1 типа ... 195
Общие рекомендации по лечению АГ при СД антагонистами кальциевых каналов ... 195
Общие рекомендации по лечению АГ у больных СД β-адреноблокаторами ... 197
Общие рекомендации по лечению АГ при СД диуретиками ... 198
Механизм действия и преимущества индапамида перед гидрохлортиазидом ... 198
Общие рекомендации по лечению больных СД и АГ α-адреноблокаторами ... 199
Общие рекомендации по лечению больных СД и АГ препаратами центрального действия ... 199
Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом ... 200

Глава 91
Лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом ... 202

Лечение гипергликемической кетоацидотической комы ... 202
Этиология ... 202
Основные патогенетические факторы кетоацидотической комы ... 202
Клиническая картина и стадии диабетического кетоацидоза ... 203
Лечение умеренного кетоацидоза ... 204
Кетоацидотическая прекома ... 204
Лечение кетоацидотической комы ... 205
Регидратационная терапия ... 206
Устранение дефицита инсулина и нормализация углеводного обмена (инсулинотерапия) ... 207
Прогноз при кетоацидотической коме ... 212
Гипергликемическая некетоацидотическая (гиперосмолярная) кома ... 212
Этиология ... 212
Патогенез ... 212
Клиническая картина гипергликемической гиперосмолярной комы и лабораторные данные ... 213
Лечение ... 213
Борьба с дегидратацией ... 213
Устранение дефицита инсулина ... 214
Коррекция электролитных расстройств ... 214
Восполнение запасов глюкозы и гликогена ... 214
Устранение гиперкоагуляции ... 214
Гиперлактацидемическая кома ... 215
Этиология ... 215
Патогенез ... 215
Клиническая картина ... 216
Лечение ... 216
Коррекция ацидоза ... 216
Инсулинотерапия ... 216
Борьба с шоком ... 217
Гипогликемическая кома ... 217
Этиология ... 217
Патогенез ... 217
Клиническая картина ... 218
Лечение прекоматозного состояния ... 219
Лечение коматозного состояния ... 219

Глава 92
Лечение диффузного токсического зоба 221
Основные цели лечения диффузного токсического зоба 221
Консервативная терапия (лечение тиреостатическими препаратами) 221
Особенности фармакокинетики тиреостатиков 222
Методика лечения диффузного токсического зоба препаратами-тиреостатиками 222
Лечение препаратами тиамазола (мерказолил, тирозол, метизол, метимазол) 222
Лечение пропилтиоурацилом 223
Возможные побочные эффекты антитиреоидных препаратов (тиреостатиков) 224
Побочные эффекты тиамазола 224
Возможные побочные реакции при лечении пропилтиоурацилом 225
Предикторы высокой вероятности рецидива тиреотоксикоза после завершения медикаментозной тиреостатической терапии 225
β-Адреноблокаторы в комплексной терапии диффузного токсического зоба 226
Лечение радиоактивным йодом 227
Особенности подготовки пациента перед лечением радиоактивным йодом 228
Тактика ведения пациента после лечения радиоактивным йодом 229
Противопоказания к лечению радиоактивным йодом 229
Хирургическое лечение диффузного токсического зоба 229
Особенности предоперационной подготовки 230
Противопоказания к хирургическому лечению диффузного токсического зоба 231
Наблюдение пациента в послеоперационном периоде 231

Глава 93
Особенности лечения различных вариантов синдрома тиреотоксикоза 232
Лечение тиреотоксикоза при декомпенсированной функциональной автономии (тиреотоксической аденоме, многоузловом токсическом зобе) 232
Лечение тиреотоксикоза при функциональной автономии щитовидной железы (узловом или многоузловом токсическом зобе) 233
Оперативное лечение узлового или многоузлового токсического зоба 234
Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 234
Лечение I типа амиодарон-ассоцированного тиреотоксикоза 235
Лечение II типа амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза 236
Мониторинг тиреоидной функции на фоне лечения амиодароном 236
Лечение цитокин-индуцированного тиреотоксикоза 236
Особенности клиники интерферон-индуцированной тиреопатии 237
Особенности лечения синдрома тиреотоксикоза у пациентов с интерферон-индуцированной тиреопатией 237
Лечение очень редких форм тиреотоксикоза 238
Лечение тиреотоксикоза при ТТГ (тиреотропин)-секретирующей опухоли гипофиза тиреотропиноме .. 238
Лечение тиреотоксикоза, обусловленного Struma ovarii 238
Лечение тиреотоксикоза, обусловленного хорионкарциномой 238
Лечение субклинического тиреотоксикоза 238
Особенности лечения тиреотоксикоза при беременности 239
Основные сведения об особенностях функционирования щитовидной железы во время беременности 239
Консервативное лечение диффузного токсического зоба при беременности 241
Хирургическое лечение диффузного токсического зоба при беременности 242
Лечение гестационного тиреотоксикоза 242
Особенности лечения внутриутробного тиреотоксикоза 243
Лечение неонатального тиреотоксикоза 243

Глава 94
Лечение тиреотоксического криза 245
Лечебная программа 246
Снижение содержания в крови тиреоидных гормонов 246
Методики применения тиреостатиков при тиреотоксическом кризе 246
Методика применения препаратов йода 247
Купирование надпочечниковой недостаточности 247
Борьба с дегидратацией, интоксикацией, электролитными нарушениями 247
Купирование гиперактивности симпатической нервной системы 248
Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы 248
Купирование нервного и психомоторного возбуждения 249
Борьба с гипертермией 249
Ингибирование чрезмерной активности калликреин-кининовой системы 250
Эфферентная терапия 250

Глава 95
Лечение синдрома гипотиреоза 251
Лечение первичного гипотиреоза 251
Заместительная терапия первичного гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов 252
Лечение первичного гипотиреоза левотироксином 253
Лечение первичного гипотиреоза лиотиронином 255
Лечение гипотиреоза комбинированным препаратом левотироксина и лиотиронина 256
Особенности лечения центрального гипотиреоза 257
Лечение амиодарон-индуцированного гипотиреоза 258
Особенности лечения амиодаронового гипотиреоза 258
Лечение субклинического гипотиреоза 259
Особенности лечения субклинического гипотиреоза 261
Лечение гипотиреоза при беременности 264
Особенности лечения женщин с установленным диагнозом гипотиреоза и планирующих беременность 265
Лечение гипотиреоза после родов 266

Глава 96
Лечение гипотиреоидной комы 267
Лечебная программа 268
Применение глюкокортикоидных препаратов 268
Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов 268
Борьба с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенотерапия 269
Устранение гипогликемии 269
Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы 269
Устранение выраженной анемии 269
Устранение гипотермии 269
Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний и устранение других причин гипотиреоидной комы 270

Глава 97
Лечение тиреоидитов 271
Лечение острого гнойного тиреоидита 271
Лечение подострого тиреоидита 271
Лечение аутоиммунного тиреоидита 273

Лечение послеродового тиреоидита ... 275
Лечение фиброзного тиреоидита ... 276

Глава 98
Лечение аутоиммунной офтальмопатии ... 277
Лечебная программа ... 279
Достижение эутиреоидного состояния ... 280
Общие мероприятия ... 280
Патогенетическая иммуносупрессивная терапия ... 281
Лечение глюкокортикостероидными препаратами ... 281
Лечение циклоспорином ... 283
Лечение препаратами иммуноглобулина ... 284
Лечение аналогами соматостатина ... 284
Экстракорпоральные методы лечения ... 285
Лечение электромагнитным излучением ... 285
Телегамматерапия на область орбит ... 285
Схемы рентгенотерапии орбит ... 286
Хирургическое лечение аутоиммунной офтальмопатии ... 287
Лечение биологическими агентами (модификаторами иммунного ответа) ... 287
Дифференцированная терапия аутоиммунной офтальмопатии с учетом степени тяжести ... 288
Лечение легкой офтальмопатии (орбитопатии) ... 288
Лечение аутоиммунной офтальмопатии умеренной тяжести ... 289
Лечение тяжелой (угрожающей потерей зрения) аутоиммунной офтальмопатии ... 289
Особенности лечения аутоиммунной офтальмопатии при сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией ... 291

Глава 99
Лечение йоддефицитных состояний ... 292
Диффузный эутиреоидный зоб ... 293
Лечение эндемического зоба ... 295
Профилактика йоддефицитных состояний ... 298

Глава 100
Лечение узлового зоба ... 300
Обследование при узловой патологии щитовидной железы ... 300
Лечение узлового коллоидного зоба ... 301
Наблюдение ... 302
Лечение левотироксином ... 302
Хирургическое лечение ... 303
Альтернативные методы лечения узлового зоба ... 303
Радиойодтерапия узлового зоба ... 303
Лечение фолликулярной аденомы щитовидной железы ... 304
Принципы ведения пациентов с раком щитовидной железы ... 304
Ведение беременности с узловым зобом ... 304

Глава 101
Лечение гиперпаратиреоза ... 306
Основные принципы лечения первичного гиперпаратиреоза ... 306
Основные факторы патогенеза первичного гипопаратиреоза (необходимо учитывать при лечении) ... 307
Клиническая классификация первичного гиперпаратиреоза ... 307

Диагностика гиперпаратиреоза ... 309
Цели и способы лечения первичного гиперпаратиреоза ... 309
Хирургическое лечение ... 310
Консервативная терапия ... 310
Лечение вторичного гиперпаратиреоза ... 311
Нехирургическое лечение ... 312
Диета с ограничением продуктов, богатых фосфором (фосфатами) ... 312
Фосфатсвязывающие препараты (фосфатбиндеры) ... 312
Лечение активными метаболитами витамина D ... 313
Лечение кальцимиметиком цинакальцетом (Мимпара) ... 314
Хирургическое лечение ... 314
Лечение гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза ... 314
Этиология ... 314
Основные патогенетические факторы ... 315
Диагностические критерии гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза ... 315
Лечебная программа при гиперпаратиреоидном (гиперкальциемическом) кризе ... 316

Глава 102
Лечение гипопаратиреоза ... 318
Этиология гипопаратиреоза ... 318
Основные факторы патогенеза гипопаратиреоза ... 320
Клинические проявления гипопаратиреоза ... 320
Латентные формы гипопаратиреоза и их диагностические критерии ... 322
Лечебная программа при гипопаратиреозе ... 323
Лечебное питание ... 323
Медикаментозное лечение ... 324
Применение препаратов кальция ... 324
Применение препаратов витамина D ... 325
Комбинированное лечение препаратами кальция и витамина D ... 329
Новые направления лечения гипопаратиреоза ... 329
Критерии эффективности лечения гипопаратиреоза ... 330
Особенности лечения гипопаратиреоза и гипокальциемии, обусловленных дефицитом магния ... 330
Лечение псевдогипопаратиреоза ... 330
Неотложная помощь при гипопаратиреоидном кризе (острой гипокальциемии, тетании) ... 331
Лечение гипопаратиреоза у беременных ... 331
Физиологические изменения кальциевого обмена у здоровых беременных ... 331
Влияние гипопаратиреоза на течение беременности ... 332
Особенности ведения беременности при гипопаратиреозе ... 333

Глава 103
Лечение синдрома гиперкортицизма (болезни и синдрома Иценко-Кушинга) ... 334
Этиология и патогенез ... 334
Клинические проявления ... 334
Болезнь Иценко-Кушинга ... 335
Лечение болезни Иценко-Кушинга ... 337
Хирургический метод лечения ... 337
Лучевая терапия ... 338
Медикаментозная терапия ... 338
Синдром Иценко-Кушинга ... 341
Лечение синдрома Иценко-Кушинга ... 343

Глава 104
Лечение гиперальдостеронизма ... 345
Основные причины первичного гиперальдостеронизма ... 345
Механизмы развития первичного гиперальдостеронизма ... 346
Клинические проявления первичного гиперальдостеронизма ... 346
Лабораторные исследования ... 347
Диагностические пробы ... 348
Другие методы диагностики ... 348
Лечение первичного гиперальдостеронизма ... 349
Медикаментозное лечение первичного гиперальдостеронизма ... 349
Лечение идиопатического гиперальдостеронизма ... 349
Лечение солитарной альдостеронпродуцирующей аденомы (альдостеромы) ... 350
Лечение первичного гиперальдостеронизма, обусловленного карциномой клубочковой зоны коры надпочечников ... 350
Лечение гиперальдостеронизма, обусловленного односторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечника ... 351
Лечение глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма ... 351
Лечение синдрома Литтла ... 351
Лечение вторичного гиперальдостеронизма ... 351

Глава 105
Лечение синдрома гипокортицизма (надпочечниковой недостаточности) ... 353
Лечение первичной хронической надпочечниковой недостаточности ... 353
Этиология хронической надпочечниковой недостаточности ... 353
Клинические проявления первичной надпочечниковой недостаточности ... 357
Основы диагностики первичной надпочечниковой недостаточности ... 357
Гормональные исследования ... 357
Лечебная программа ... 359
Режим пациента с первичным хроническим гипокортицизмом ... 359
Рациональное питание ... 359
Этиотропная терапия ... 359
Заместительная терапия хронической надпочечниковой недостаточности ... 360
Дополнительные методы лечения (симптоматическая терапия) ... 362
Профилактика обострений хронической надпочечниковой недостаточности ... 363
Ведение пациента с надпочечниковой недостаточностью при проведении хирургической операции ... 363
Особенности ведения беременных женщин с хронической надпочечниковой недотаточностью ... 363
Особенности заместительной терапии гипокортицизма при аутоиммунных полиэндокринных синдромах ... 365
Лечение центральной (гипоталамо-гипофизарной) надпочечниковой недостаточности ... 365
Лечение изолированного дефицита минералокортикоидов (альдостерона) ... 366
Лечение псевдогиперальдостеронизма ... 367
Псевдогипоальдостеронизм I типа аутосомно-рецессивный ... 367
Псевдогиперальдостеронизм I типа аутосомно-доминантный ... 368

Глава 106
Лечение острой надпочечниковой недостаточности ... 369
Надпочечниковый криз ... 369
Этиология надпочечникового криза ... 369
Патогенез надпочечникового криза ... 369
Клиническая симптоматика ... 369
Лабораторные проявления надпочечникового криза ... 370

Лечебная программа ... 370
Лечение изначальной первичной острой надпочечниковой недостаточности ... 372
Относительная (функциональная) острая надпочечниковая недостаточность ... 373

Глава 107
Лечение врожденной дисфункции коры надпочечников ... 375
Дефицит STAR-протеина или фермента 20,22-десмолазы ... 375
Липоидная гиперплазия надпочечников ... 375
Лечение липоидной гиперплазии надпочечников ... 376
Дефицит 17α-гидроксилазы /17,20-лиазы (P450 c17) ... 377
Лечение ... 378
Дефицит 21-гидроксилазы (P45021) ... 378
Сольтеряющая форма ... 379
Лечение ... 379
Вирильная форма дефицита 21-гидроксилазы ... 380
Лечение вирильной формы дефицита 21-гидроксилазы ... 381
Неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы ... 382
Дефицит 11-β-гидроксилазы (P450 c11) ... 382
Лечение дефицита 11-β-гидроксилазы ... 383
Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы ... 383
Лечение дефицита 3β-гидроксистероиддегидрогеназы ... 384
Дефицит оксидоредуктазы ... 384
Лечение ... 385

Глава 108
Лечение феохромоцитомы и феохромоцитомового криза ... 386
Феохромоцитомовый криз ... 389
Клиническая симптоматика феохромоцитомового криза ... 389
Диагностика феохромоцитомового криза ... 390
Купирование феохромоцитомового криза ... 390
Диагностика феохромоцитомы ... 392
Наиболее важные лабораторные исследования для диагностики феохромоцитомы ... 392
Оперативное лечение и лучевая терапия ... 394
Предоперационная подготовка ... 394
Особенности анестезии и контроля гемодинамики при операции ... 395
Медикаментозное лечение феохромоцитомы ... 395
Диспансерное наблюдение и прогноз ... 396
Прогноз при злокачественных феохромоцитомах ... 396

Глава 109
Лечение акромегалии ... 397
Этиология акромегалии ... 397
Диагностические критерии акромегалии ... 398
Цели лечения акромегалии ... 399
Хирургический метод лечения акромегалии ... 400
Медикаментозное лечение акромегалии ... 401
Лечение аналогами соматостатина ... 401
Препараты октреотида ... 402
Препараты ланреотида ... 402
Лечение октреотидом короткого действия ... 402
Лечение октреотидом длительного действия ... 402
Лечение акромегалии препаратами ланреотида ... 403
Лечение новым аналогом соматостатина пасиреотидом ... 404

Лечение акромегалии антагонистами рецепторов соматотропина 405
Лечение акромегалии агонистами дофаминовых рецепторов 406
Лечение акромегалии неселективными агонистами дофаминовых рецепторов 406
Лечение селективными агонистами дофаминовых рецепторов 407
Лучевая терапия акромегалии 407
Диспансерное наблюдение 408

Глава 110
Лечение несахарного диабета 409
Этиология несахарного диабета 409
Лечение 411
Лечение центрального несахарного диабета препаратами антидиуретического гормона 411
Лечение препаратами десмопрессина внутрь 412
Лечение препаратами десмопрессина в виде интраназального спрея 412
Лечение препаратами десмопрессина для парентерального применения 413
Особенности лечения почечного несахарного диабета 413
Несахарный диабет и беременность 414

Глава 111
Лечение синдрома приобретеного гипопитуитаризма у взрослых 415
Основные причины приобретенного гипопитуитаризма у взрослых 415
Первичный гипопитуитаризм 415
Вторичный гипопитуитаризм 416
Клинические проявления гипопитуитаризма 416
Принципы лечения 417
Лечение гипопитуитарного криза и комы 418
Этиология 418
Патогенез 418
Клиническая картина 418
Лабораторные данные 419
Инструментальные исследования 419
Лечебные мероприятия 419

Глава 112
Лечение синдрома гиперпролактинемии 421
Этиология и патогенез 421
Клинические проявления 423
Диагноз 423
Лечение 424
Этиологическое лечение 424
Лечение гиперпролактинемического синдрома опухолевого генеза (как правило, пролактиномы) 424
Применение агонистов дофаминовых рецепторов 424
Хирургическое лечение 426
Лучевая терапия пролактином 427
Пролактинома и беременность 427

Глава 113
Лечение гипогонадизма у мужчин 429
Этиология и патогенез 429
Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм 429

Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм ... 430
Смешанный гипогонадизм ... 431
Клинические проявления ... 432
Проявления гипогонадизма у мальчиков-подростков ... 432
Проявления гипогонадизма у взрослых мужчин ... 432
Лечение первичного гипогонадизма у взрослых мужчин ... 432
Пероральные препараты тестостерона (для внутреннего применения) ... 432
Инъекционные формы тестостерона ... 433
Препараты тестостерона для накожного применения ... 433
Динамическое наблюдение за пациентами, получающими лечение тестостероном (П. А. Щеплев, О. И. Аполихин, 2007) ... 434
Лечение вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма ... 435
Препараты хорионического гонадотропина ... 435
Препараты фолликулостимулирующего гормона ... 435
Препараты с комбинированной активностью фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов ... 435
Особенности лечения некоторых вариантов врожденного вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма ... 436
Лечение синдрома Каллмана ... 436
Лечение гипогонадизма при синдроме Паскуалини ... 436
Лечение синдрома Мэддока ... 436
Лечение бесплодия при вторичном (гипогонадотропном) гипогонадизме ... 436

Глава 114
Лечение ожирения ... 438
Причины развития ожирения ... 438
Регуляция пищевого поведения ... 439
Основные клинические проявления ... 441
«Парадокс ожирения» ... 442
«Метаболически здоровое ожирение» (МЗО) ... 442
Современные классификации ожирения ... 443
Основные цели и принципы лечения ожирения ... 444
Программа лечения ... 445
Рациональная гипокалорийная диета, рациональный режим питания ... 446
Режим физической активности ... 448
Фармакотерапия ожирения ... 449
Хирургическое лечение ожирения ... 458
Физиотерапия ожирения ... 461

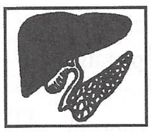
Глава 115
Лечение метаболического синдрома ... 462
Причины и патогенез метаболического синдрома ... 463
Инсулинорезистентность и механизмы ее развития ... 463
Роль генетических факторов ... 463
Избыточное питание ... 464
Низкая физическая активность ... 464
Циркуляция в крови большого количества антагонистов инсулина ... 465
Роль висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности ... 465
Роль интенсивного липолиза в висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности ... 467
Инсулинорезистентность и артериальная гипертензия ... 468
Инсулинорезистентность, дислипидемия и атеросклероз ... 469
Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция ... 470

Инсулинорезистентность и нарушение системы гемостаза 471
Диагностические критерии метаболического синдрома 471
Артериальная гипертензия 472
Гиперурикемия и подагра 474
Жировая болезнь печени 475
Основные клинические и лабораторные проявления жировой болезни печени 476
Лечение метаболического синдрома 478
Модификация образа жизни 478
Лечение ожирения 479
Лечение артериальной гипертензии 479
Медикаментозная терапия 479
Коррекция бессимптомной гиперурикемии 491
Лечение сахарного диабета типа 2 491
Коррекция дислипидемии у больных метаболическим синдромом 492
Коррекция гипертриглицеридемии 495

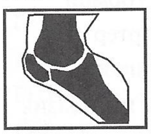
Предметный указатель 497

А.Н.Окороков. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
Руководство в 10 томах

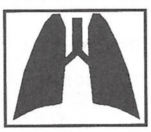
4596 страниц надежной, современной, исчерпывающей информации для терапевтов и врачей других специальностей.



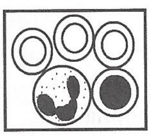
Том 1
Болезни органов пищеварения



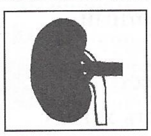
Том 2
Ревматические болезни и системные заболевания соединительной ткани
Эндокринные заболевания



Том 3
Болезни органов дыхания

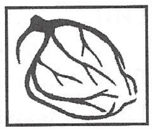


Том 4
Болезни системы крови

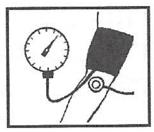


Том 5
Болезни системы крови
Болезни почек

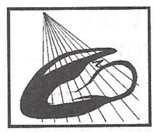
Т. 6–10. Болезни сердца и сосудов



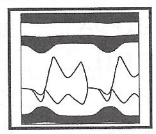
Том 6
Атеросклероз
Ишемическая болезнь сердца



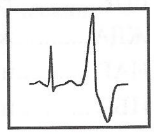
Том 7
Артериальная гипертензия
Артериальная гипотензия
Синкопальные состояния
Нейро-циркуляторная дистония



Том 8
Болезни миокарда
Сердечная недостаточность



Том 9
Болезни перикарда
Болезни эндокарда
Приобретенные пороки сердца



Том 10
Врожденные пороки сердца у взрослых
Нарушения сердечного ритма и проводимости
Опухоли сердца
Метаболический синдром

Список сокращений

АГ............. артериальная гипертензия
АГСП......... агути-связанный пептид
АДА........... Американская диабетологическая ассоциация
АИО.......... аутоиммунная офтальмопатия
АИТ........... аутоиммунный тиреоидит
АКТГ......... адренокортикотропный гормон
АЛТ........... аланинаминотрансфераза
АСТ........... аспартатаминотрансфераза
АО............. абдоминальное ожирение
АПФ.......... ангиотензинпревращающий фермент
АР ГПП-1.. агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
АРА........... антагонисты рецепторов ангиотензина 2
АТ.............. антитела
АЧТВ......... активированное частичное тромбопластиновое время
БРА........... блокаторы рецеторов ангиотензина
БЭБ........... базальный энергетический баланс
БЭП.......... базальная энергетическая потребность
ВИЧ.......... вирус иммунодефицита человека
ВОЗ........... Всемирная организация здравоохранения
ГАМК........ гамма-аминомасляная кислота
ГИ............. гликемический индекс
ГИП.......... глюкозозависимый инсулинотропный полипептид
ГКС........... глюкокортикостероиды
ГЛЖ.......... гипертрофия левого желудочка
ГПП........... глюкагоноподобный полипептид
ГТГ........... гипертриглицеридемия
ГЭРБ......... гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГЭА......... дегидроэпиандростерон
ДДТ........... диадинамические токи
ДН............. диабетическая нефропатия
ДОС.......... деоксикортикостерон
ДОФА........ диоксифенилаланин
ДПП.......... дипептидилпептидаза
ЕОГ........... Европейское общество гематологов
ЕОК........... Европейское общество кардиологов
ЖДА.......... железодефицитная анемия
ИАГ........... ингибиторы α-глюкозидазы
ИБС........... ишемическая болезнь сердца
иНГЛТ-2.... ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2
ИДД.......... инсулин длительного действия
ИКД.......... инсулин короткого действия
ИМ............ инфаркт миокарда
ИМТ.......... индекс массы тела
ИРС.......... инсулинорезистентность
ИСАГ........ изолированная систолическая гипертензия
ИСД.......... инсулин средней длительности действия
ИФР.......... инсулиноподобный фактор роста
ЙДЗ.......... йоддефицитные заболевания
КА............. катехоламины
КАТФ........ АТФ-зависимые K-каналы
КТ............. компьютерная томография
КТРГ......... кортикотропин-рилизинг гормон
ЛЕ............. липосомическая единица
ЛПВП........ липопротеины высокой плотности
ЛПНП........ липопротеины низкой плотности
ЛПОНП..... липопротеины очень низкой плотности
МАО......... моноаминоксидаза
МВ............ модифицированного высвобождения
МДТ.......... 13с-метацетин дыхательный тест
МЗО.......... метаболически здоровое ожирение
МПКТ....... максимальная плотность костной ткани
МРТ.......... магнитно-резонансная томография
МС............ метаболический синдром
МСГ.......... меланоцитостимулирующий гормон
МСТ.......... монокарбоксильный транспортер
МФД......... Международная федерация диабета
МЭН......... множественная эндокринная неоплазия
НА............. норадреналин
НАЖБП..... неалкогольная жировая болезнь печени
НАНХ........ неадренергическая нехолинергическая система
НАСГ........ неалкогольный стеатогепатит
НГН.......... нарушенная гликемия натощак
НТГ........... нарушенная толерантность к глюкозе
НПХ.......... нейтральный протамин Хагедорна
ОАТР......... органический анионтранспортный полипептид
ОДТ.......... 13с-октаноат дыхательный тест
ОПЖ......... ожидаемая продолжительность жизни

ОПСС общее периферическое сосудистое сопротивление
ОР орбитальная рентгенотерапия
ОТР окружность талии к росту (отношение)
ПГТТ.......... пероральный глюкозотолерантный тест
ПОМК пропиомеланокортин
ПСМ препараты сульфонилмочевины
ПТГ паратгормон
ПТГ-СП..... паратгормон-связанный пептид
ПЩЖ......... паращитовидная железа
ПЯЛ полиморфноядерные лейкоциты
РААС.......... ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИА............ радиоиммунный анализ
САП стимулирующий ацетилирование протеин
САС............ симпатоадреналовая система
СВ сердечный выброс
СД сахарный диабет
СН сердечная недостаточность
СЖК свободные жирные кислоты
СИОЗН селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СКФ........... скорость клубочковой фильтрации
СНС симпатическая нервная система
СПКЯ синдром поликистозных яичников
ССЗ сердечно-сосудистое заболевание
СТГ соматотропный гормон
Т3 трийодтиронин
Т4 тироксин
ТАБ тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ триглицериды
ТЗД............. тиазолидиндионы
ТИА............ транзиторная ишемическая атака
ТПН терминальная почечная недостаточность
ТТГ............. тест на толерантность к глюкозе; тиреотропный гормон (в зависимости от контекста)
ТЦА............ трициклические антидепрессанты
ФДЭ фосфодиэстераза
ФНО-α фактор некроза опухоли α
ХБП хроническая болезнь почек
ХГ.............. хорионический гонадотропин
ХЕ хлебная единица
ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН........... хроническая почечная недостаточность
ХСН хроническая сердечная недостаточность
ХС холестерин
ЦВД центральное венозное давление
цГМФ циклический гуанозинмонофосфат
ЦП.............. цирроз печени
ЧСС............ частота сердечных сокращений
ЩЖ............ щитовидная железа
ЭД эректильная дисфункция
ЭКБС эндоканнабиноидная система
ЭОП эндокринная офтальмопатия
ЭХЛА электрохемилюминисцентный анализ

AACE Американская ассоциация клинических эндокринологов
ACE............ Американская коллегия эндокринологов
ADA Американская диабетологическая ассоциация
CASR.......... кальций-чувствительный рецептор
CTLA.......... цитотоксические Т-лимфоциты
EASD Европейская ассоциация сахарного диабета
EMA........... European Medicines Agency
EUGOGO .. European Group on Graves orbitopathy
EULAR....... Европейская антиревматическая лига
FXR............ фарнезоидный х-рецептор
HbAlc гликированный гемоглобин
HOMO-IR.. индекс инсулинорезистентности
KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes
MODY........ Maturity Onset Diabetes of Young
NO.............. оксид азота
NOSPECS .. модифицированная классификация офтальмопатии
PADAM...... частичный андрогенный дефицит пожилых мужчин
PKC............ protein-kinase C
PPAR.......... пероксисом-пролифератор-активируемых рецепторов
SCORE....... система стратификации кардиоваскулярного риска
SDH сукцинатдегидрогеназа
STAR.......... острый стероидогенный регулятор (белок, транспортирующий холестерин)
VEGF сосудистый фактор роста
WGO Всемирная гастроэнтерологическая организация

89 Лечение сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) — эндокринное заболевание, характеризующееся синдромом хронической гипергликемии с высоким риском развития осложнений, развивающееся:

- вследствие прекращения секреции инсулина β-клетками островков Лангерганса (в связи с деструкцией β-клеток) и, следовательно, абсолютного дефицита инсулина (СД 1 типа), или
- вследствие недостаточного или неэффективного действия инсулина в связи с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью инсулина или вследствие преимущественного нарушения секреции инсулина в сочетании с инсулинорезистентностью (СД 2 типа),

что приводит к нарушению всех видов обмена веществ (прежде всего углеводного), поражению сосудов (ангиопатиям), нервной системы (нейропатии) и других органов и систем.

Сахарный диабет является чрезвычайно актуальной проблемой во всем мире в связи с большой его распространенностью и возможностью развития серьезных осложнений.

Ситуацию с сахарным диабетом в мире Международная федерация диабета в 2016 году охарактеризовала следующим образом:

- в мире насчитывается 415 млн. больных сахарным диабетом;
- к 2030 году количество больных сахарным диабетом в мире достигнет 450 млн.;
- смертность от сахарного диабета составляет 8,2% всех причин смерти;
- среди всех форм сахарного диабета на долю СД 2 типа приходится 90-95%.

Распространенность сахарного диабета — 9% от населения Земли в возрасте старше 18 лет (ВОЗ, 2014).

Этиологическая классификация сахарного диабета

Этиологическая классификация сахарного диабета предложена ВОЗ в 1999 г., в последующие годы она дополнялась и уточнялась в связи с появлением новых данных. Наиболее полная версия этиологической классификации сахарного диабета предложена Американской диабетологической ассоциацией в 2014 г. и повторена в 2017 г.

Этиологическая классификация сахарного диабета (Американская диабетологическая Ассоциация, 2014, 2017; Российская ассоциация эндокринологов, 2017)

1. Сахарный диабет 1 типа (обусловлен разрушением β-клеток и возникающей вследствие этого абсолютной инсулиновой недостаточностью):
 A. Иммуноопосредованный (аутоиммунный).
 B. Идиопатический (неиммунный).
2. Сахарный диабет 2 типа (обусловлен преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина в сочетании с инсулинорезистентностью).
3. Другие специфические типы сахарного диабета:
 A. Генетические дефекты функций β-клеток:
 1) хромосома 12, HNF-1α (MODY-3);
 2) хромосома 7, глюкокиназа (MODY-2);
 3) хромосома 20 HNF-4α (MODY-1);
 4) хромосома 13, IPF-1 (MODY-4);
 5) хромосома 17, HNF-1β (MODY-5);
 6) хромосома 2, NeuroD1 (MODY-6);
 7) очень редкие формы (MODY-7, 8, 9, 10, 11, 12, 13);
 8) митохондриальная ДНК;
 9) неонатальный транзиторный и перманентный СД;
 10) другие.
 B. Генетические дефекты действия инсулина:
 1) инсулинорезистентность типа А;
 2) лепречаунизм;
 3) синдром Рабсона-Менденхолла;
 4) липоатрофический диабет;
 5) другие.
 C. Заболевания экзокринного аппарата поджелудочной железы:
 1) панкреатит;
 2) травма, панкреатэктомия;
 3) неопластический процесс;
 4) муковисцидоз;
 5) гемохроматоз;
 6) фиброкалькулезная панкреатопатия;
 7) другие.
 D. Эндокринопатии:
 1) акромегалия;
 2) синдром Иценко-Кушинга;
 3) глюкагонома;
 4) феохромоцитома;

5) гипертиреоз;
6) соматостатинома;
7) альдостерома;
8) другие.

E. Сахарный диабет, индуцированный лекарственными или химическими веществами:
1) вакор (яд для грызунов);
2) пентамидин;
3) никотиновая кислота;
4) глюкокортикоиды;
5) тиреоидные гормоны;
6) диазоксид;
7) агонисты α-адренорецепторов;
8) агонисты β-адренорецепторов;
9) β-адреноблокаторы;
10) тиазиды;
11) дилантин;
12) α-интерферон;
13) ингибиторы протеаз (лечение ВИЧ);
14) иммуносупрессанты (Tacrolimus);
15) опиаты;
16) атипичные антипсихотические средства;
17) посттрансплантационный СД;
18) другие;

F. Сахарный диабет, связанный с инфекцией:
1) врожденная краснуха, цитомегаловирус;
2) другие.

G. Необычные формы иммуноопосредованного диабета:
1) синдром «ригидного человека» («stiff-man»-syndrom);
2) антитела к инсулиновым рецепторам или инсулину;
3) IPEX – Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии с развитием аутоиммунного СД;
4) другие.

4. Другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с сахарным диабетом:
- синдром Дауна;
- синдром Кляйнфельтера;
- синдром Тернера;
- синдром Вольфрама;
- атаксия Фридерикса;
- хорея Гентингтона;
- синдром Лоренса-Муна-Бидля;
- миотоническая дистрофия;
- порфирия;
- синдром Прадера-Вилли.

5. Гестационный сахарный диабет (впервые развивается во время беременности).

Наиболее часто встречаются сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет 2 типа.

Этиология и патогенез

Сахарный диабет 1 типа

Сахарный диабет 1 типа развивается вследствие разрушения (деструкции) β-клеток, что приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности. 90% всех случаев сахарного диабета 1 типа — это иммуноопосредованный (аутоиммунный) сахарный диабет. Он развивается в молодом возрасте (у детей, подростков и взрослых, как правило, до 30, иногда до 40 лет) и является результатом гибели β-клеток вследствие аутоиммунного воспалительного процесса.

Наибольшую роль в развитии СД 1 типа играют антигены главного комплекса гистосовместимости — Human Leucocytes Antigens (HLA) II класса. Гены, кодирующие HLA-комплекс, локализованы на коротком плече 6-й хромосомы. Антигены II класса HLA-комплекса экспрессируются на антиген-презентирующих клетках — макрофагах, В-лифоцитах, активированных Т-лимфоцитах и участвуют в презентации антигена β-клеток Т-лимфоцитам-хелперам, далее запускается аутоиммунный воспалительный процесс в островках Лангерганса (аутоиммунный инсулит), в развитии которого участвуют медиаторы и цитокины воспаления. Эти цитокины активируют фермент NO-синтетазу с усилением внутриклеточного синтеза оксида азота (NO). Продуцируемый в больших количествах NO резко нарушает функцию митохондрий в β-клетках, повреждает ДНК β-клеток и способствует апоптозу — запрограммированной гибели β-клеток.

Следует отметить, что у большинства больных сахарным диабетом 1 типа имеется генетический дефект, способствующий развитию аутоиммунного инсулита, заключающийся в недостаточной функции CD8+ лимфоцитов (Т-лимфоцитов-супрессоров) и гиперфункционировании CD4-лимфоцитов (Т-хелперов).

Наиболее часто генетическая предрасположенность к СД 1 типа с высоким риском его развития ассоциируется с HLA II класса DR3, DR4, DQ и HLA I класса B8 и B15.

В развитии генетической предрасположенности к диабету большую роль играет регион гена инсулина IDDM-2, расположенный на 11-й хромосоме. Он обозначается также как локус варьирующего числа тандемных повторов — VNTR (variable number of tandem repeats).

Этот локус содержит гены, кодирующие синтез инсулина, тирозингидроксилазы и инсулиноподобного фактора роста.

Подробно изучена роль в развитии СД 1 типа локуса IDDM3, локализованного на хромосоме 15 g 26. Здесь расположен ген рецептора инсулиноподобного фактора роста первого типа.

Аутоиммунный воспалительный процесс в островках Лангерганса и гибель β-клеток — основа развития СД 1 типа.

Триггерами, запускающими аутоиммунный процесс при СД 1 типа, являются вирусные инфекции (вирусы краснухи, эпидемического паротита, Коксаки, кори, энцефаломиелита, цитомегаловирус, гриппа и др.); неинфекционные агенты (белок коровьего молока, глютен, соя, нитриты, нитраты и другие).

Запуск аутоиммунной атаки β-клеток под влиянием указанных факторов, как правило, обусловлен антигенной мимикрией (сходством) белковых компонентов триггеров и β-клеток. В частности, у многих вирусов часть белковой молекулы состоит из последовательности 24 аминокислот, таких же, как в декарбоксилазе глютаминовой кислоты β-клеток.

В альбумине коровьего молока имеется участок, гомологичный компоненту β-клеток — поверхностному протеину р69. Это обстоятельство объясняет возможность провоцирования развития СД 1 типа при раннем вскармливании коровьим молоком грудных детей, предрасположенных к сахарному диабету.

Деструкция β-клеток при СД 1 типа происходит с участием аутоантител к компонентам β-клеток.

В настоящее время известны следующие виды аутоантител:

- антитела к инсулину;
- антитела к глютаматдекарбоксилазе (выявляются у 90% больных СД 1 типа), этот фермент катализирует образование γ-аминобутировой кислоты и играет в β-клетках важную роль в обеспечении трофических процессов;
- антитела к тирозинфосфатазе-2, тирозинфосфатазный белок-2 экспрессируется в β-, α-, δ-клетках островков Лангерганса и инициирует образование антител. Установлено, что антитела к тирозинфосфатазе-2 обнаруживаются в 85-90% случаев впервые диагностированного СД 1 типа;
- антитела к фогрину (IA-2β); фогрин — фермент из семейства тирозиновых ферментов-фосфатаз, экспрессируется в β-клетках островков Лангерганса;
- антитела к белковому антигену β-клеток ICA69 (Islet Cell Antigen 69). Антитела к ICA69 выявляются у 70% больных СД 1 типа.

Различают 6 стадий в развитии сахарного диабета 1 типа согласно Eisenbarth (1989).

I стадия — генетическая предрасположенность к СД 1 типа, риск СД 1 типа особенно возрастает при наличии антигенов HLA II класса (DR3, DR4, DQ). Генетическая предрасположенность реализуется у 2-5% сибсов. Если отец болен СД 1 типа, то риск развития СД 1 типа у ребенка составляет 6%, если больна мать — 2%, если больны оба родителя — риск заболевания СД 1 типа у ребенка достигает 30%.

II стадия — воздействие триггерных факторов (вирусных инфекций, прежде всего вируса краснухи и энтеровирусов, химических факторов, возможно, психоэмоциональных стрессовых ситуаций) и инициация иммунных процессов в островках Лангерганса.

III стадия — развитие иммунного воспалительного процесса в островках Лангерганса (иммунного инсулита). Эта стадия характеризуется реакциями клеточного иммунитета, образованием аутоантител к антигенам β-клеток. На этой стадии определяются иммунологические маркеры СД 1 типа (аутоантитела к антигенам β-клеток — глютаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, инсулину и др.). Морфологический субстрат III стадии — инсулит, лимфоидная инфильтрация островков Лангерганса, наблюдается селективная атрофия β-клеток, уменьшение их количества. На этой стадии еще нет клинической картины СД, однако функция β-клеток уже нарушается, что проявляется отсутствием 1 фазы секреции инсулина (диагностика с помощью внутривенного глюкозотолерантного теста).

IV стадия — стадия выраженных иммунных нарушений выраженного инсулита. Клиническая картина сахарного диабета отсутствует, уровень гликемии натощак нормальный или соответствует критериям нарушенной гликемии натощак (см. далее), или чаще отмечается нарушение толерантности к глюкозе при проведении перорального глюкозотолерантного теста. IV стадия может продолжаться от 1 до 5 лет.

V стадия — на этой стадии погибает более 90% массы β-клеток, α-клетки (секретируют глюкагон) сохраняются. Развивается клиническая картина манифестного сахарного диабета. Определяется гипергликемия натощак и постпрандиальная. Содержание инсулина в крови резко снижено (абсолютная инсулиновая недостаточность), однако еще возможно сохранение остаточной секреции инсулина, о чем свидетельствует обнаружение в крови небольшого количество С-пептида (он выделяется β-клетками в эквимолярных соотношениях с инсулином). Степень клинических проявлений сахарного диабета на этой стадии коррелирует со степенью дефицита инсулина.

VI стадия — полная деструкция, гибель β-клеток, абсолютный дефицит инсулина, утрачена даже остаточная секреция инсулина, С-пептид и инсулин в крови не определяются. Возможно снижение титров антител к антигенам β-клеток.

Как указывалось ранее, у 10% больных СД 1 типа развивается неаутоиммунная форма заболевания. Причина этого варианта СД 1 типа неизвестна (идиопатический СД 1 типа). Он развивается преимущественно у пациентов африканского или азиатского происхождения, не обнаружена связь развития идиопатического СД 1 типа с антигенами HLA-системы.

Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет 2 типа — гетерогенная форма сахарного диабета, характеризующаяся инсулинорезистентностью, относительной инсулиновой недостаточностью и нарушением секреции инсулина β-клетками.

Больные сахарным диабетом 2 типа имеют нормальный или даже повышенный уровень инсулина в крови, однако секреция инсулина остается неполноценной и не может преодолеть инсулинорезистентность (относительная инсулиновая недостаточность). Для больных СД 2 типа характерна, наряду с инсулинорезистентностью, нарушенная секреция инсулина — недостаточный инсулиновый ответ на гипергликемию, исчезает характерный для нормально функционирующих β-клеток ранний пик секреции инсулина при исходном более высоком уровне базальной секреции. В последующем с увеличением продолжительности существования сахарного диабета 2 типа секреция инсулина весьма существенно падает.

Основными этиологическими факторами СД 2 типа являются генетические факторы и факторы внешней среды (переедание и ожирение на фоне низкой физической активности).

Основными генетическими изменениями, которые могут определять возможность развития СД 2 типа, являются следующие:

- полиморфизм генов 11 хромосомы, вследствие чего возможны нарушения биосинтеза (синтез измененного инсулина с заменой аминокислот в А- или В-цепи) и действия инсулина;
- полиморфизм генов 19 хромосомы, что нарушает синтез рецепторов к инсулину и снижает их чувствительность к инсулину; следовательно, указанный генетический дефект участвует в развитии инсулинорезистентности;
- изменения гена, локализованного в области 1 хромосомы, следствием чего является нарушение синтеза белков-транспортеров глюкозы в клетки CLUT 1-5 и усугубление инсулинорезистентности;
- изменения гена в области 22 хромосомы, контролирующего синтез Na+-глюкозного симпортера (контртранспортера), определяющего активный транспорт глюкозы из просвета кишки или из нефрона против градиента ее концентрации; нарушение этого механизма способствует гипергликемии;
- нарушения гена, кодирующего белок субстрат-1 для киназы инсулинового рецептора (IRS-1), что ведет к нарушению функции инсулиновых рецепторов и способствует развитию инсулинорезистентности;
- изменения гена, расположенного в области 4-й хромосомы (регион 4q), кодирующего синтез FABR-2-белка, связывающего жирные кислоты. Вследствие указанного дефекта нарушается метаболизм липидов, в крови значительно повышается уровень неэстерифицированных (свободных) жирных кислот, которые являются негормональными антагонистами инсулина и участвуют в развитии инсулинорезистентности;
- точечные мутации 2 экзона гена рецептора глюкагона, что обусловливает гиперсекрецию гормонального антагониста инсулина — глюкагона, принимающего большое участие в развитии инсулинорезистентности;
- мутация гена фермента гликогенсинтетазы, что ведет к нарушению синтеза гликогена и способствует гипергликемии;
- изменения гена адипонектина и рецепторов к нему способствуют развитию инсулинорезистентности и атеросклероза.

В настоящее время установлено, что генетическая предрасположенность к СД 2 типа имеет огромнейшее значение, даже большее, чем при СД 1 типа.

Второй важнейший этиологический фактор СД 2 типа — ожирение, особенно висцеральное или абдоминально-висцеральное. Абдоминальный тип ожирения практически всегда сопровождается висцеральным (отложением жира в сальнике, вокруг органов брюшной полости). В редких случаях встречается СД 2 типа у лиц с нормальной массой тела, однако у таких пациентов часто обнаруживается увеличение объема висцерального жира при нормальном или незначительно увеличенном объеме подкожножировой клетчатки в области живота.

Ожирение, особенно абдоминально-висцеральное, способствует развитию инсулинорезистентности и, следовательно, СД 2 типа.

Висцеральная жировая ткань, количество которой значительно увеличено при СД 2 типа, по сути является эндокринным органом и продуцирует большое количество биологически активных веществ (лептин, резистин, висфатин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α, ангиотензин II и др.), которые участвуют в развитии инсулинорезистентности, дислипидемии атерогенного типа, способствуют развитию и прогресси-

рованию атеросклероза. Наряду с этим в жировой ткани уменьшается синтез адипонектина, который увеличивает инсулиночувствительность тканей и обладает антиатерогенным эффектом.

При развитии абдоминально-висцерального ожирения и СД 2 типа в гепатоцитах, в скелетной мускулатуре, в жировой ткани резко снижаются количество рецепторов к инсулину и их чувствительность, формируется инсулинорезистентность.

В значительной мере инсулинорезистентность обусловлена также высоким содержанием в крови триглицеридов, свободных жирных кислот, что характерно для ожирения.

В развитии инсулинорезистентности играют роль вышеизложенные генетические факторы, а также повышенные уровни в крови контринсулярных гормонов — глюкагона, а в ряде случаев катехоламинов, кортизола.

Основными патогенетическими факторами СД 2 типа являются:

- инсулинорезистентность периферических тканей (в первую очередь скелетной мускулатуры, печени, адипоцитов);
- нарушение секреции инсулина β-клетками;
- дефект секреции инкретинов;
- гиперсекреция глюкагона;
- глюкозотоксичность и липотоксичность;
- увеличение синтеза глюкозы печенью.

Важное значение в развитии метаболических нарушений при СД 2 типа имеет нарушение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, что выражается в исчезновении раннего пика секреции инсулина. Данное обстоятельство способствует развитию гиперглюкагонемии, так как отсутствует подавление секреции глюкагона. В свою очередь высокий уровень глюкагона в крови поддерживает гипергликемию за счет активизации гликогенолиза в печени и повышенного образования в ней глюкозы и стимуляции глюконеогенеза. Это показывает, что гиперсекреция глюкагона α-клетками островков Лангерганса вносит весомый вклад в развитие инсулинорезистентности.

Важнейшим патогенетическим фактором развития СД 2 типа является дефект секреции инкретинов — глюкагоноподобного полипептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Эти гормоны вырабатываются в кишечнике в ответ на прием пищи, содержащей углеводы, стимулируют секрецию инсулина и тормозят продукцию глюкагона глюкозозависимо (т. е. в зависимости от величины гликемии).

Установлено, что уровень глюкагоноподобного полипептида-1 при сахарном диабете 2 типа значительно снижен, что способствует развитию постпрандиальной гипергликемии и продолжительному ее сохранению.

В развитии СД 2 типа большую роль играют также глюкозотоксичность и липотоксичность. Хроническая гипергликемия (в ее развитии существенное значение имеет снижение в плазме количества белков-транспортеров глюкозы в клетки) и гиперлипидемия повреждают β-клетки, способствуют их апоптозу, ухудшают секрецию инсулина β-клетками и тем самым ведут к прогрессированию сахарного диабета.

Другие специфические типы сахарного диабета

Генетические дефекты функции β-клеток островков Лангерганса

В эту подгруппу входит СД взрослого типа у молодых — Maturity Onset Diabetes of Young (MODY). Он встречается в юношеском возрасте и у молодых пациентов в возрасте до 25 лет. Характерными клиническими особенностями MODY являются: ярко выраженный семейный характер, отсутствие склонности к развитию кетоацидоза, постепенное начало с небольшой гипергликемии, нормальная масса тела. Продолжительное время пациенты с MODY не нуждаются в лечении инсулином, компенсация СД у большинства больных достигается диетой с ограничением содержания углеводов и пероральными гипогликемизирующими средствами. При MODY имеется нарушение секреции инсулина с минимальными дефектами действия инсулина. Наследуется MODY по аутосомно-доминантному типу.

В настоящее время известны аномалии в 15 генных локусах на разных хромосомах. Наиболее часто наблюдаются подтипы MODY 1, 2, 3, 4, 5.

MODY-1. В основе заболевания лежит мутация гена гепатоцеллюлярного (гепатоклеточного) нуклеарного фактора-4-альфа (HNF-4). Этот фактор находится в гепатоцитах и β-клетках. Ген, кодирующий гепатоклеточный нуклеарный фактор, находится в 20 хромосоме (регион 20q). Мутация этого гена обусловливает снижение секреции инсулина β-клетками в ответ на стимуляцию глюкозой. MODY-1 развивается обычно в постпубертатном периоде, может осложниться ретинопатией, нефропатией, полинейропатией. Появление этих осложнений, конечно, требует инсулинотерапии.

MODY-2 обусловлен дефектом гена глюкокиназы, локализованного в области 7 хромосомы (регион 7q). Глюкокиназа превращает глюкозу в глюкозо-6-фосфат, последующий метаболизм которого стимулирует секрецию инсулина, кроме того, уровень глюкозо-6-фосфата в крови определяет степень секреции инсулина. При MODY-2

снижается чувствительность β-клеток к глюкозе и необходим значительно более высокий уровень гликемии для того, чтобы β-клетки секретировали нормальное количество исулина.

MODY-2 составляет 10-65% всех случаев MODY. Течение MODY-2 обычно не тяжелое, стабильная гипергликемия натощак может появиться уже при рождении. Развитие хронических осложнений сахарного диабета наблюдается крайне редко. Пациенты с MODY-2 обычно лечатся диетой, при необходимости пероральными гипогликемизирующими препаратами, потребность в инсулине возникает редко.

MODY-3 обусловлен дефектом гена гепатоклеточного нуклеарного фактора HNF-1α.

Ген, кодирующий синтез HNF-1α, локализуется в области 12 хромосомы (регион q). Гепатоклеточный нуклеарный фактор 1α находится в гепатоцитах и в β-клетках. При MODY-3, в силу дефекта гена HNF-1α, снижается реакция секреции инсулина в ответ на глюкозу и лейцин. Ранним маркером MODY-3 считают глюкозурию, которая развивается вследствие снижения порога для глюкозурии.

MODY-3 составляет 20-75% среди всех подтипов, развивается обычно после пубертата, возможно тяжелое течение с развитием поздних осложнений сахарного диабета.

MODY-4 обусловлен мутацией гена инсулин-промотор-фактора-1 (IPF-1), локализованного в области 13 хромосомы (регион 13q). В норме инсулин-промотор-фактор-1 (IPF-1) регулирует гены глюкокиназы и глюкозотранспортного белка-2. При MODY-4 снижается активность глюкокиназы, глюкозотранспортного белка-2, снижается секреция инсулина. MODY-4 встречается редко, обычно до 25 лет, течение вариабельное, возможно развитие микроангиопатий, нередко возникает необходимость в лечении инсулином.

MODY-5 обусловлен дефектом гена гепатоклеточного нуклеарного фактора 1β, локализованного в области 17 хромосомы (регион 17q). Гепатоклеточный нуклеарный фактор 1β (HNF-1β) расположен в гепатоцитах и β-клетках.

Частота MODY-5 — 1-2,5% среди других подтипов MODY. Ведущий механизм нарушений углеводного обмена пока окончательно не ясен.

MODY-5 обычно развивается в юношеском возрасте, иногда позже, часто требуется лечение инсулином, однако возможны ситуации, когда успешным является назначение диеты и пероральных гипогликемизирующих средств. Возможно развитие поздних осложнений — ретинопатии и нефропатии.

MODY-6 возникает вследствие мутации гена фактора транскрипции нейрогенной дифференцировки (Neuro D1), расположенного в области 2 хромосомы (регион 2p). Neuro D 1 участвует в формировании клеток нервной системы и в определенной степени — β-клеток. MODY-6 — исключительно редкая форма сахарного диабета, обычно возникает после 40 лет, пациенты нуждаются в инсулинотерапии практически с момента постановки диагноза, характерно тяжелое течение.

Сахарный диабет, обусловленный мутацией митохондриальной ДНК. Согласно классификации, включен в подгруппу «генетические дефекты функции β-клеток». Митохондрии являются основными поставщиками АТФ. Митохондриальные гены кодируют 13 субъединиц белков электронно-транспортной цепи и обеспечивают нормальную работу клетки наряду с генами ядра. В митохондриальной ДНК находятся 2 гена рибосомальной РНК, 22 гена транспортной РНК, 13 белок-кодирующих генов.

Митохондриальный сахарный диабет обусловлен точечной мутацией в позиции 3243 транспортной РНК митохондрий, что ведет к замене аденина на гуанин и нарушает перенос аминокислоты лейцина в митохондриальные белки. Указанные нарушения обусловливают снижение секреторной функции β-клеток и развитие сахарного диабета. Обычно одновременно развивается нейросенсорная глухота и макулярная дистрофия сетчатки. Таким образом, митохондриальный диабет представляет собой полиорганное заболевание.

Передается митохондриальный диабет исключительно по материнской линии, развивается обычно в возрасте 30-50 лет, проявляется четкой клинической картиной, масса тела, как правило, нормальная. Возможно развитие микрососудистых осложнений. Лечение митохондриального СД проводится диетой и препаратами сульфанилмочевины (J. Watkins, 2006). В некоторых случаях течение митохондриального сахарного диабета сходно с течением аутоиммунного сахарного диабета и требует инсулинотерапии с момента постановки диагноза.

Генетические дефекты действия инсулина

В эту подгруппу включают редкие формы сахарного диабета, обусловленные мутациями инсулинового рецептора:

- Инсулинорезистентность типа А часто сочетается с черным акантозом (acanthosis nigricans) — папиллярно-пигментной дистрофией кожи,

характеризующейся гиперпигментацией, гиперкератозом, лихенизацией. Черный акантоз локализуется в области шеи, подмышечных впадин, пахово-бедренных областях, иногда в области промежности, локтевого и коленного сгибов. Следует всегда учитывать, что черный акантоз может быть проявлением паранеопластического синдрома.

Необходимо отметить, что инсулинорезистентность типа А у женщин может сопровождаться гипертрихозом и даже гирсутизмом, акне, ановуляторным менструальным циклом, олигоаменореей вплоть до аменореи. В ряде случаев при инсулинорезистентности типа А развивается поликистоз яичников; наследование инсулинорезистентности типа А аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное.

- Лепречаунизм (от ирландского слова leprechaun — гном, эльф) или синдром Донохью — педиатрический генетический синдром, наследуется аутосомно-рецессивно. При лепречаунизме имеется мутация в гене рецептора к инсулину, развивается инсулинорезистентость. Характерными признаками болезни являются маленькое эльфоподобное лицо — шаровидные глаза, низко расположенные большие уши, микрогнатия, обильный рост волос на голове, туловище, конечностях; задержка роста, физического и психического развития; у мальчиков — гиперплазия полового члена, у девочек — клитора, малых половых губ, возможно кистозное увеличение яичников. Инсулинорезистентность обусловливает развитие сахарного диабета — заболевание выявляется уже при рождении благодаря характерному внешнему виду.
- Синдром Рабсона-Менденхолла — заболевание развивается в детском возрасте. Причина инсулинорезистентности при этом заболевании — мутация гена рецептора к инсулину (замещение аспарагина на аланин в 15 положении), что приводит к снижению аффинности рецептора к инсулину. Заболевание характеризуется развитием сахарного диабета, ускоренным ростом, признаками преждевременного полового созревания, густыми медленно растущими волосами, гиперплазией эпифиза.
- Липоатрофический сахарный диабет — характеризуется генерализованной липодистрофией, полным отсутствием с рождения подкожно-жировой клетчатки висцеральной жировой ткани, гепатомегалией, дислипидемией, задержкой физического, а иногда и умственного развития. Наследование липоатрофического диабета аутосомно-рецессивное. Ранее считали, что в развитии липоатрофического сахарного диабета имеет значение мутация гена рецептора к инсулину. В последние годы доминирует точка зрения о ведущей роли нарушения пострецепторных механизмов действия инсулина.

Сахарный диабет, обусловленный заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы

Эта форма диабета часто обозначается как панкреатогенный сахарный диабет. Он развивается при диффузном поражении поджелудочной железы, при этом в патологический процесс вовлекаются также и островки Лангерганса. Возможность развития сахарного диабета наибольшая при вовлечении в патологический процесс хвостового отдела поджелудочной железы, в котором расположено наибольшее количество островков Лангерганса.

Панкреатогенный сахарный диабет развивается при следующих заболеваниях поджелудочной железы:

- тяжелая форма острого панкреатита с элементами некроза поджелудочной железы (острый панкреонекроз, особенно с вовлечением хвостового отдела поджелудочной железы);
- хронический панкреатит (особенно фибросклерозирующая, атрофическая форма);
- фиброкальцифицирующий хронический панкреатит (наиболее часто алкогольного генеза);
- гемохроматоз с поражением поджелудочной железы. Гемохроматоз идиопатический (наследственный, первичный) — мультисистемное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена HFE (расположен на коротком плече 6 хромосомы в локусе HLA3), что приводит к значительному повышению всасывания железа в кишечнике и отложению его в печени, поджелудочной железе, коже, сердце и других органах). Отложение железа в островках поджелудочной железы и повреждение β-клеток вызывает развитие сахарного диабета. Подробно о гемохроматозе см. в 3 томе руководства «Лечение болезней внутренних органов» (2010);
- рак поджелудочной железы;
- панкреатэктомия;
- обширные травмы поджелудочной железы.

Сахарный диабет, обусловленный другими эндокринопатиями

Многие эндокринные заболевания в силу определенных патофизиологических особенностей могут способствовать нарушению углеводного обмена и вызвать развитие сахарного диабета. Сахарный диабет может развиться при следующих эндокринных заболеваниях:

- при акромегалии (при этом заболевании имеет место гиперсекреция соматотропного гормона, который является контринсулярным фактором и, кроме того, снижает чувствительность периферических тканей к инсулину);
- при болезни и синдроме Иценко-Кушинга (высокий уровень кортизола усиливает печеночный гликогенолиз с повышением образования глюкозы, стимулирует глюконеогенез, способствует развитию инсулинорезистентности);
- при тиреотоксикозе (наблюдается избыток тиреоидных гормонов, которые оказывают катаболический эффект, стимулируют глюконеогенез, активируют липолиз, угнетают секрецию инсулина, способствуют развитию инсулинорезистентности). Следует отметить, что, как правило, после излечения тиреотоксикоза исчезает симптоматика сахарного диабета, нормализуется углеводный обмен. Однако у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию сахарного диабета, диабет может остаться после излечения тиреотоксикоза;
- при феохромоцитоме (избыток катехоламинов активирует глюконеогенез, липолиз, угнетает секрецию инсулина, способствует формированию инсулинорезистентности);
- при глюкагономе (высокие уровни глюкагона проявляют выраженный контринсулярный эффект, резко активируют глюконеогенез, печеночный гликогенолиз, развивается выраженная гипергликемия, инсулинорезистентность, снижается секреция инсулина);
- при альдостероме (гиперсекреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников вызывает гипокалиемию, что ингибирует секрецию инсулина), после удаления опухоли сахарный диабет исчезает;
- при соматостатиноме (гиперсекреция соматостатина угнетает секрецию инсулина β-клетками).

Как правило, после излечения указанных эндокринных заболеваний сахарный диабет исчезает.

Сахарный диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами

Список лекарственных препаратов и химических веществ, способных индуцировать развитие сахарного диабета, приведен в начале этой главы. Следует отметить, что указанные лекарственные препараты вызывают развитие сахарного диабета обычно у лиц, предрасположенных к нему.

Врачу следует помнить, что наиболее часто развитию сахарного диабета или нарушению толерантности к глюкозе способствуют следующие лекарственные препараты, широко применяемые в клинической практике: никотиновая кислота, глюкокортикоиды (нарушают действие инсулина, снижают проявление его биологических эффектов); α-интерферон (стимулирует образование антител к β-клеткам); тиазидные диуретики, тиреоидные гормоны, β-адреноблокаторы (снижают секрецию инсулина), препараты для лечения ВИЧ-инфекции.

Крысиный яд (вакор) непосредственно разрушает β-клетки.

В развитии посттрансплантационного СД играют роль препараты, применяемые для подавления реакции отторжения (такролимус и др.).

Сахарный диабет, вызванный инфекциями

Некоторые вирусы являются тропными к островкам Лангерганса, могут вызвать развитие инсулита и разрушение β-клеток, что приводит к развитию сахарного диабета. Это в первую очередь вирусы краснухи, цитомегаловирус, вирус эпидемического паротита, вирус Коксаки В, аденовирус. Вирусная инфекция, как указывалось выше, может служить триггером, запускающим развитие аутоиммунного инсулита с повреждением β-клеток и развитием СД 1 типа у предрасположенных лиц.

Необычные формы иммуноопосредованного сахарного диабета

В этом разделе классификации СД описываются: две основные подгруппы: Stiff-man syndrome и диабет, обусловленный антителами к рецепторам инсулина.

«Stiff-man syndrome» (синдром ригидного человека) — очень редкое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, клинически

проявляющееся ригидностью и болезненностью (болезненным спазмом) аксиальных мышц. У пациентов имеются высокие титры антител к глютаматдекарбоксилазе и приблизительно у 1/3 из них развивается аутоиммунный сахарный диабет.

Сахарный диабет, вызванный антителами к рецепторам инсулина в периферических тканях, встречается нечасто. Обычно речь идет о развитии СД у больных системными аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка и др.). Ранее диабет, вызванный антителами к рецепторам инсулина, обозначался как СД вследствие инсулинорезистентности типа В. Течение этой формы СД напоминает течение СД 2 типа. Нередко наблюдаются изменения кожи в виде черного акантоза (см. выше).

Другие генетические синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом

В эту группу включается СД, развивающийся при следующих генетических синдромах:

- хромосомные аномалии (синдром Клайнфельтера — гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин с лишней Х-хромосомой; синдром Шерешевского-Тернера — гипергонадотропный гипогонадизм у женщин, обусловленный отсутствием одной Х-хромосомы; синдром Дауна — трисомия 21 — задержка роста, характерное лицо, интеллектуальное и моторное недоразвитие);
- синдром Вольфрама — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся развитием сахарного диабета с дефицитом инсулина (необходима заместительная инсулинотерапия), несахарного диабета, гипогонадизма, атрофией зрительного нерва, нейрогенной глухотой;
- атаксия Фридрейха — аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, проявляющееся спиноцеребральной атаксией, деформацией стопы — высокий вогнутый свод с переразгибанием пальцев в основных фалангах, кифосколиозом позвоночника, прогрессирующей кардиомиопатией, гипогонадизмом, гипотиреозом;
- синдром Лоренса-Муна-Бидля проявляется низкорослостью, ожирением, умственным недоразвитием, пигментным ретинитом, полидактилией;
- синдром Прадера-Вилли характеризуется низкорослостью, ожирением, крипторхизмом, низким интеллектом, лицом с узким лбом, сахарным диабетом, обычно с нетяжелым течением;
- синдром Вернера характеризуется слепотой, катарактой, прогерией (преждевременным старением), ранним развитием атеросклероза, у 50% больных развивается инсулинорезистентный сахарный диабет;
- синдром Алстрома проявляется в детском возрасте, характеризуется слепотой в связи с дегенерацией сетчатки, ожирением, глухотой, сахарным диабетом с медленно прогрессирующей нефропатией, сколиозом, гиперостозом внутренней пластинки лобной кости, черным акантозом;
- порфирия — заболевание, характеризующееся накоплением в крови порфиринов, что обусловлено наследственными аномалиями генов ферментов, участвующих в биосинтезе гема;
- хорея Гентингтона — аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене гентингтина на 4 хромосоме (4p16.3). Основными проявлениями заболевания являются: постепенно развивающаяся деменция, хорея, в детском возрасте может прогрессировать ригидность и брадикардия, возможно развитие сахарного диабета. Летальный исход наступает в среднем через 15 лет от появления первых симптомов заболевания;
- миотоническая дистрофия — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу, вызванное увеличением числа тринуклеотидных повторов в гене на 19 хромосоме. Развивается клиническая симптоматика на 3-4 десятилетии жизни: слабость и атрофия мышц лица, грудино-ключично-сосцевидной мышцы, слабость и атрофия мышц дистальных отделов конечностей, катаракта, лобное облысение, атрофия яичек, снижение интеллекта, нарушение атриовентрикулярной проводимости сердца, возможно развитие сахарного диабета.

Гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет — нарушение углеводного обмена различной степени выраженности, впервые выявленное во время настоящей беременности (подробнее — см. далее).

Критерии диагностики сахарного диабета

Критерии диагностики сахарного диабета (ВОЗ/МФД, 2006, АДА, 2017) представлены в табл. 89.1.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) — это фракция гемоглобина, в которой произошло неферментативное связывание аминокислот с глюкозой.

Таблица 89.1. Критерии диагностики сахарного диабета (ВОЗ[1]/МФД[2], 2006, АДА[3], 2017)

1. Повышение содержания[4] HbA1c ≥ 6,5%
или
2. Повышение концентрации глюкозы натощак[5] в плазме венозной крови ≥ 7,0 ммоль/л или в цельной капиллярной крови ≥ 6,1 ммоль/л; или повышение концентрации глюкозы в плазме венозной крови или в цельной капиллярной крови ≥ 11,1 ммоль/л через 2 часа после приема 75 г глюкозы
или
3. У пациентов с классическими симптомами гипергликемии (жажда, полиурия, необъяснимое падение массы тела) уровень глюкозы в плазме венозной крови при случайном определении[6] ≥ 11,1 ммоль/л

Примечания:

[1] ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

[2] МФД – Международная федерация диабета.

[3] АДА – Американская диабетологическая ассоциация.

[4] HbA1c – гликированный гемоглобин.

[5] Концентрация глюкозы натощак – уровень глюкозы в крови после голодания не менее 8 часов.

[6] Случайное определение гликемии – определение уровня глюкозы в крови в любое время суток независимо от приема пищи.

Уровень HbA1c прямо пропорционально зависит от уровня гликемии и является интегральным показателем состояния углеводного обмена и, соответственно, гликемии в течение последних 3 месяцев, что определено продолжительностью жизни эритроцита.

В 2011 г. ВОЗ одобрила использование величины HbA1c≥ 6,5% как диагностического критерия СД. Однако следует учесть, что определение HbA1c должно производиться методом, сертифицированным в соответствии с National Glycohemoglobin Standartization Program (NGSP). Нормальный уровень HbA1c составляет 4-6% от общего количества гемоглобина практически здоровых лиц.

Гликированный гемоглобин используется также в качестве одного из главных критериев компенсации СД (см. далее).

При интерпретации величины HbA1c следует учитывать факторы, влияющие на его уровень.

Повышение HbA1c возможно при длительном хранении проб при температуре более 4°C, при гипербилирубинемии, при гиперлипидемии, почечной недостаточности; понижение HbA1c возможно при гемоглобинопатиях, кровопотере, снижении продолжительности жизни эритроцитов.

Следует отметить, что лабораторные данные позволяют поставить диагноз сахарного диабета лишь на основании двух показателей, соответствующих критериям сахарного диабета:

- или дважды определенный HbA1c;
- или однократно определенный HbA1c + однократное определение глюкозы венозной плазмы.

Разумеется, при постановке диагноза «сахарный диабет» необходимо учитывать основные его клинические проявления (О. М. Смирнова, 2011):

- сахарный диабет 1 типа: жажда (до 3-5 л в сутки); запах ацетона в выдыхаемом воздухе; манифестации болезни предшествует острое вирусное заболевание или стресс; кожный зуд, никтурия; ночной энурез у детей; плохое заживление ран; снижение массы тела; полиурия; фурункулёз, часто и упорно рецидивирующий; развивается в молодом или детском возрасте; иногда выявляется в кетоацидотической коме;
- сахарный диабет 2 типа: жажда (до 3-5 л в сутки; кожный зуд, часто в области гениталий у женщин; никтурия; полиурия; плохое заживление ран; снижение массы тела (нерезко выраженное, иногда отсутствует); фурункулез, кандидомикоз, инфаркт миокарда, инсульт, резкое снижение зрения и другие осложнения как первое проявление СД 2 типа; у 50% больных немое (бессимптомное) течение СД.

В 2006 г. ВОЗ и Международная федерация диабета опубликовали совместный документ по диагностическим критериям СД и других категорий нарушения гликемии на основании определения уровня глюкозы в крови (табл. 89.2).

Нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак объединяются в группу предиабета.

В документе ВОЗ/МФД (2006) указывается, что нормальное содержание глюкозы в плазме венозной крови натощак <6,1 ммоль/л и подчеркивается, что стандартным методом определения гликемии должен быть метод определения глюкозы в венозной плазме крови. Кроме того, в этом документе аргументируется необходимость сохранения и проведения глюкозотолерантного теста по следующим причинам:

- определение одной лишь гликемии натощак не позволяет диагностировать около 30% случаев ранее недиагностированного СД;
- пероральный глюкозотолерантный тест остается единственным наиболее приемлемым тестом для диагностики нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак.

При выполнении перорального глюкозотолерантного теста необходимо соблюдать следующие правила:

- в течение срока не менее 3 дней до проведения теста следует находиться на режиме неограни-

Таблица 89.2. Критерии диагностики СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 2006)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
	Норма	
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
	Сахарный диабет	
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение	≥ 11,1	≥ 11,1
	Нарушенная толерантность к глюкозе	
Натощак	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после ПГТТ	≥7,8 и <11,1	≥ 7,8 и < 11,1
	Нарушенная гликемия натощак	
Натощак	≥ 5,6 и <6,1	≥ 6,1 и < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
	Норма у беременных	
Натощак		< 5,1
Через 1 час после ПГТТ		< 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		< 8,5
	Гестационный сахарный диабет	
Натощак		≥ 5,1 и < 7,0
Через 1 час после ПГТТ		≥ 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		≥ 8,5 и < 11,1

Натощак — означает уровень глюкозы после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.
Случайное определение — означает уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от приема пищи.
ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест. Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.
ПГТТ не проводится на фоне острого заболевания и на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы и др.).

ченного (по сути привычного для обследуемого) питания с количеством углеводов более 150 г в сутки и соблюдать режим обычной физической активности;

- тесту должно предшествовать ночное голодание в течение срока не менее 8 часов (пить воду разрешается);
- последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов;
- утром после взятия крови обследуемый принимает внутрь 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы в 250-300 мл воды (для детей доза глюкозы безводной составляет 1,75 г/кг массы тела). Глюкозу, растворенную в воде, следует выпить не более чем за 5 минут;
- во время проведения глюкозотолерантного теста нельзя курить до его окончания;
- через 2 часа производится повторное взятие крови и определяется содержание глюкозы;
- определение гликемии должно производиться сразу после взятия крови, допускается хранение плазмы при t° 0-4 °С, но кровь должна быть отцентрифугирована сразу же после взятия;
- глюкозотолерантный тест не должен проводиться при наличии инфекции, следует также учитывать влияние лекарственных препаратов.

Американская диабетологическая ассоциация в «Стандартах медицинской помощи при сахарном диабете» (2017) приводит следующие критерии повышенного риска сахарного диабета (предиабета):

- уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак от 5,6 ммоль/л до 6,9 ммоль/л или
- уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа при проведении глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы от 7,8 ммоль/л до 11,0 ммоль/л или
- HbA1c 5,7-6,4%.

Американская диабетологическая ассоциация (2017) приводит следующие группы лиц, которым показано тестирование для исключения СД при отсутствии его симптомов:

1. Тестирование должно проводиться у всех взрослых с избыточной массой тела (ИМТ≥25 кг/м^2), имеющих дополнительные факторы риска:

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- отсутствие физической активности;
- наличие СД у родственников первой степени родства;
- принадлежность к этнической группе или расе с высоким риском развития СД (например, афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы, американцы азиатского происхождения, жители тихоокеанских островов);
- женщины, родившие ребенка с весом более 4 кг или имевшие гестационный сахарный диабет;
- АГ (АД≥140/90 мм рт. ст. или лечение гипертензивными препаратами);
- уровень ХС ЛПВП<0,9 ммоль/л и/или ТГ>2,82 ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников у женщин;
- HbA1c≥5,7%, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушение гликемии натощак, выявляемые в прошлом;
- другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (например, ожирение тяжелой степени, черный акантоз);
- сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.

2. При отсутствии указанных факторов — тестирование на сахарный диабет, начиная с 45 лет.
3. Если получены нормальные результаты — тестирование на СД каждые 3 года, более частое обследование возможно в зависимости от первоначальных результатов (например, тестирование при предиабете должно проводиться ежегодно) и факторов риска.

Терапевтические цели при сахарном диабете

Основополагающим принципом лечения больных сахарным диабетом является компенсация нарушенного обмена веществ, в первую очередь углеводного, потому что достижение компенсации задерживает прогрессирование или предупреждает развитие микро- и макроангиопатий (прежде всего ретинопатии, нефропатии, ишемической болезни сердца, атеросклероза сонных, церебральных и периферических артерий), нейропатии, поражение других органов и систем, развитие коматозных состояний, позволяет сохранить трудоспособность и «нормальную жизнь» (работу, семью, социальную жизнь, интерес к жизни).

Добиться оптимальной компенсации нарушенного обмена веществ позволяет постановка определенных терапевтических целей.

В настоящее время термин «терапевтические цели» при диабете формулируется следующим образом: терапевтические цели — это совокупность установленных значений для определенных клинических и лабораторных показателей, достижение которых позволяет существенно уменьшить риск развития поздних осложнений сахарного диабета, обусловленных микро-, макроангиопатиями, нейропатией (нефропатия, ретинопатия, поражение периферической и вегетативной нервной системы, синдром диабетической стопы, атеросклероз аорты, коронарных, церебральных, периферических артерий нижних конечностей и других локализаций).

В современных рекомендациях по ведению больных сахарным диабетом терапевтические цели при СД 1 типа и СД 2 типа формулируются практически одинаково, и основным показателем принято считать HbA1c-гликированный гемоглобин. Одновременно учитываются показатели уровня глюкозы в плазме крови.

Американская диабетологическая ассоциация в «Стандартах по ведению пациентов с сахарным диабетом» (2017) приводит следующие показатели гликемии, липидного обмена и АД, которых следует достичь при лечении СД, и они практически будут свидетельствовать о достижении компенсации (табл. 89.3).

В указанных критериях компенсации сахарного диабета Американская диабетологическая ассоциация приводит показатели гликемии в плазме капиллярной крови, хотя принято определять содержание глюкозы в плазме венозной крови. Для сопоставления результатов можно воспользоваться указаниями, приведенными в совместном документе ВОЗ и МФД «Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia report» (WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org. 2006, 46 p.):

- уровни глюкозы в плазме капиллярной и венозной крови натощак совпадают;
- после приема пищи концентрация глюкозы в плазме капиллярной крови выше, чем в плазме венозной крови приблизительно на 1 ммоль/л;
- для перевода показателей глюкозы цельной капиллярной крови в показатели гликемии венозной плазмы можно воспользоваться следующим соотношением:
 глюкоза плазмы венозной крови = глюкоза цельной капиллярной крови × 1,11 ммоль/л.

Ключевым критерием компенсации углеводного обмена при сахарном диабете Американская диабетологическая ассоциация (2017) считает величину HbA1c<7%. Это объясняется тем, что снижение концентрации HbA1c до уровня около 7% или меньше снижает риск микроваскуляр-

Таблица 89.3. Критерии компенсации СД (АДА, 2017)

Уровень HbA1c	Глюкоза плазмы капиллярной крови натощак	Глюкоза плазмы капиллярной крови через 1-2 часа после еды
<7%	3,9-7,2 ммоль/л	<10 ммоль/л
Цели лечения в каждом конкретном случае индивидуальны и зависят от: возраста и ожидаемой продолжительности жизни пациента, сопутствующих болезней, длительности СД, эпизодов гипогликемии, наличия сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений		
• Артериальное давление		<140/80 мм рт. ст.
• Холестерин общий		<4,5 ммоль/л
• ХС ЛПНП при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний		<2,6 ммоль/л
• ХС ЛПНП при наличии сердечно-сосудистых заболеваний		<1,8 ммоль/л
• Триглицериды		<1,7 ммоль/л
• ХС ЛПВП — у мужчин		>1,0 ммоль/л
• ХС ЛПВП — у женщин		>1,3 ммоль/л

ных осложнений сахарного диабета, и если этот уровень HbA1c достигается сразу после установления диагноза сахарного диабета, то это приводит также к долгосрочному снижению риска макроваскулярного заболевания. Следовательно, для большинства пациентов с сахарным диабетом (за исключением беременных) целевым уровнем HbA1c целесообразно считать показатель <7% (уровень доказательности В).

В «Стандартах ведения пациентов с сахарным диабетом» (2017) Американской диабетологической ассоциации указывается также, что в отдельных случаях можно применить более жесткий контроль HbA1c (например, целевым уровнем считать величину HbA1c<6,5%), если этот показатель будет достигаться без риска выраженной гипогликемии или других побочных эффектов лечения. Такой более жесткий контроль гликемии можно применить к пациентам с небольшой длительностью течения сахарного диабета, большой ожидаемой продолжительностью жизни и отсутствием серьезных сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательности С).

Менее жесткий контроль HbA1c (<8%) может быть приемлем у пациентов с тяжелой гипогликемией в анамнезе, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, прогрессирующими микро- и макроваскулярными осложнениями или тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также у больных с длительным течением СД, у которых трудно достичь целевых уровней, несмотря на адекватное самообразование, приемлемый контроль гликемии и использование эффективных доз нескольких сахароснижающих препаратов, включая инсулин (уровень доказательности В).

Такой дифференцированный подход к целевому уровню гликемии у больных сахарным диабетом с учетом возраста и ожидаемой продолжительности жизни пациента, длительности сахарного диабета, наличия осложнений и серьезных сердечно-сосудистых заболеваний (ABCD-концепция — Age, Body weight, Complications, Duration — возраст, масса тела, осложнения, продолжительность) в настоящее время признан наиболее целесообразным и уменьшающим риск гипогликемий.

Очень важно не допускать развития гипогликемии у больных сахарным диабетом.

У больных СД1 с гипогликемией связывают развитие «dead in bed syndrome», который относится к тем больным СД, в анамнезе у которых не было длительно существующих осложнений. Эти пациенты накануне не предъявляли каких-либо жалоб, а на утро были обнаружены в постели мертвыми. При аутопсии причины смерти не были установлены. Еще в 1991 г. Tattersall R. B. и Gill G. V. описали 22 подобных случая у больных СД1 в возрасте от 12 до 43 лет. Авторы предположили, что причиной смерти этих больных явилась гипогликемия. Впоследствии было показано, что клиническая гипогликемия вызывает удлинение интервала QT.

Гипогликемия приводит к нарушению электрической активности миокарда. Это реализуется несколькими путями: активация симпатоадреналовой и контринсулярной систем с секрецией различных гормонов и пептидов, влияющих на потребность миокарда в кислороде, непосредственное влияние инсулина на кардиомиоциты и др.

Указанные процессы приводят к ухудшению миокардиальной перфузии, электрической негомогенности миокарда и нарушению процессов репо-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 89.4. Терапевтические цели при сахарном диабете 1 и 2 типа («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под ред. И. И. Дедова. — Москва, 2017)

Возраст	HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
При отсутствии тяжелых осложнений /низком риске гипогликемий			
Молодой	≤6,5	<6,5	<8,0
Средний	≤7,0	<7,0	<9,0
Пожилой (ОПЖ<5 лет)	≤7,5	<7,5	<10,0
При наличии тяжелых осложнений /высоком риске гипогликемий			
Молодой	≤7,0	<7,0	<9,0
Средний	≤7,5	<7,5	<10,0
Пожилой (ОПЖ<5 лет)	≤8,0	<8,0	<11,0

Примечания:
- ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни;
- риск гипогликемий особенно велик в следующих группах пациентов: пожилые пациенты, длительное течение СД, сниженная функция печени и почек, получающие высокие дозы инсулина, β-адреноблокаторы (особенно некардиоселективные);
- указанные в таблице целевые значения HbA1c и гликемии плазмы относятся к взрослым пациентам и небеременным женщинам.

ляризации (удлинению QT), что способствует развитию жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (желудочковой тахикардии типа «пируэт» с частой трансформацией в фибрилляцию желудочков), которые могут привести к смерти больного СД.

Большую роль в утверждении положения о том, что для большинства пациентов с сахарным диабетом целевой уровень HbA1c должен быть <7%, сыграли результаты исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (2008), в котором конечные точки включали смертность от сердечно-сосудистой патологии и ее прогрессирования, а также развитие сосудистых осложнений СД 2 типа в зависимости от степени компенсации углеводного обмена. Исследование ACCORD было досрочно прекращено в связи с увеличением в группе интенсивного контроля (целевой уровень HbA1c<6%) эпизодов гипогликемии в 3 раза и общей летальности на 22% по сравнению с группой стандартной терапии с менее интенсивным гликемическим контролем.

В исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (2009) также показано, что в группе интенсивного контроля больных СД 2 типа (HbA1c<6%) частота гипогликемий по сравнению со стандартным контролем гликемии была в 2 раза больше. Кроме того, в исследовании VADT установлено, что у пожилых пациентов в последующие 3 месяца после тяжелой гипогликемии повышалась частота сердечно-сосудистых осложнений.

Индивидуальные цели лечения (критерии гликемического контроля) СД хорошо и современно сформулированы в Российских «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2017)» и представляют наибольший интерес для практического врача-эндокринолога (табл. 89.4).

В табл. 89.5 приведено соответствие HbA1c среднему уровню глюкозы плазмы за 3 месяца.

Таблица 89.5. Соответствие HbA1c среднему уровню глюкозы плазмы за 3 месяца

HbA1c, %	Глюкоза, ммоль/л	HbA1c, %	Глюкоза, ммоль/л
4,0	3,8	12,0	16,5
4,5	4,6	12,5	17,3
5,0	5,4	13,0	18,1
5,5	6,2	13,5	18,9
6,0	7,0	14,0	19,7
6,5	7,8	14,5	20,5
7,0	8,6	15,0	21,3
7,5	9,4	15,5	22,1
8,0	10,2	16,0	22,9
8,5	11,0	16,5	23,7
9,0	11,8	17,0	24,5
9,5	12,6	17,5	25,3
10,0	13,4	18,0	26,1
10,5	14,2	18,5	26,9
11,0	14,9	19,0	27,7
11,5	15,7	19,5	28,5

Лечение сахарного диабета 1 типа

Лечебная программа при сахарном диабете 1 типа включает следующие основные направления:

1. Лечебное питание.
2. Режим физической активности.
3. Пожизненная инсулинотерапия.
4. Обучение и самоконтроль пациентов.
5. Коррекция дислипидемий.
6. Лечение артериальной гипертензии.
7. Лечение хронических поздних осложнений сахарного диабета.
8. Рациональная психотерапия.

Основы лечебного питания при сахарном диабете 1 типа

Лечебное питание является важнейшим компонентом комплексного лечения больных сахарным диабетом 1 типа.

Основными принципами лечебного питания при сахарном диабете 1 типа являются следующие:

- физиологичность диеты по составу продуктов;
- обеспечение энергетической ценности рациона с учетом индивидуальной физиологической потребности организма пациента в зависимости от характера выполняемого ежедневно труда;
- ограничение приема быстроусвояемых (быстро всасывающихся) углеводов;
- ежедневный учет количества употребляемых углеводов во время каждого приема пищи в хлебных единицах и распределение их на приемы в течение дня с учетом вида и режима инсулинотерапии;
- дифференцированный подход к углеводсодержащим продуктам в зависимости от их гликемического индекса;
- изокалорийная диета для пациентов с нормальной массой тела и гипокалорийная диета (за счет ограничения жиров) для пациентов с избыточной массой тела и дислипидемией;
- ограничение поваренной соли до 2-3 г в сутки пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией.

В настоящее время питание пациента сахарным диабетом приближено практически к питанию здорового человека, т. е. должно быть физиологическим и полноценным, однако необходимо подсчитывать количество съеденных в течение дня углеводов, учитывать скорость их всасывания и адаптировать питание к дозе и режиму вводимого инсулина. В этой ситуации необходим правильный самоконтроль гликемии 4-6 раз в сутки в зависимости от режима инсулинотерапии и коррекция дозы инсулина по результатам определения уровня глюкозы в крови.

Таблица 89.6. Международная классификация статуса массы тела (WGO Global Guideline Obesity, 2006)

Тип массы тела (фенотип)	Индекс массы тела (вес, кг)/(рост, м)^2
Дефицит массы тела	<18,5
Выраженная худощавость	<16,0
Умеренная худощавость	16,0-16,9
Легкая худощавость	17,0-18,49
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Предожирение (избыточная масса тела)	25,0-29,9
Ожирение 1 ст.	30,0-34,9
Ожирение 2 ст.	35,0-39,9
Ожирение 3 ст.	≥40,0

Определение энергетической ценности суточного рациона пациента

Суточная энергетическая ценность — это количество энергии, которое образуется при биоокислении жиров, углеводов, белков, содержащихся в суточном рационе.

При окислении 1,0 г жиров образуется 9 ккал, 1,0 г углеводов и белков — по 4 ккал энергии.

Суточная энергетическая ценность рациона зависит от массы тела и фенотипа пациента и от характера его трудовой деятельности.

О массе тела и фенотипе пациента принято судить на основании индекса массы тела Кетле (ИМТ). Индекс массы тела (ИМТ) — это отношение массы тела в кг к росту, выраженному в метрах и возведенному в квадрат:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$$

В 2006 г. была принята следующая международная классификация статуса массы тела (фенотипа) (табл. 89.6).

По характеру трудовой деятельности все профессии принято разделять на 5 групп:

1 группа (очень легкая физическая работа) — работники преимущественно умственного труда, руководители организаций и предприятий, инженерно-технические работники, труд которых не требует существенной физической нагрузки; медицинские работники, кроме врачей-хирургов, медсестер, санитарок; педагоги,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

воспитатели, кроме спортивных воспитателей и тренеров; работники науки, литературы, печати, культпросветработники; работники планирования и учета, секретари и делопроизводители; работники различных категорий, труд которых связан со значительным нервным напряжением (работники пультов управления, диспетчеры и т. д.).

II группа — работники легкого физического труда: инженерно-технические работники, труд которых связан с некоторыми физическими усилиями; работники, занятые на автоматизированных процессах; работники радиоэлектронной промышленности; швейники; агрономы; зоотехники; ветеринарные работники; медсестры, санитарки; продавцы; работники сферы обслуживания; работники часовой промышленности; работники связи и телеграфа; инструкторы и преподаватели физкультуры и спорта.

III группа — работники среднего по тяжести труда: станочники (занятые в металлообработке и деревообработке); слесари, наладчики, настройщики; врачи-хирурги; химики; текстильщики; обувщики; водители различного вида транспорта; работники пищевой промышленности; работники коммунально-бытового обслуживания и общественного питания; продавцы продовольственных товаров; бригадиры тракторных и полеводческих бригад; железнодорожники; водники, работники авто- и электротранспорта; машинисты подъемно-транспортного оборудования; полиграфисты.

IV группа — работники тяжелого физического труда: строительные рабочие; основная масса сельскохозяйственных рабочих и механизаторов; горнорабочие на поверхностных работах; работники нефтяной и газовой промышленности; металлурги и литейщики, кроме лиц, относящихся к 5 группе; работники целлюлозно-бумажной промышленности и деревообрабатывающих производств; стропальщики; такелажники; плотники; работники промышленности стройматериалов, кроме лиц, отнесенных к 5 группе.

V группа — работники, занятые очень тяжелым трудом: горнорабочие, занятые непосредственно на подземных работах; сталевары; вальщики леса; рабочие на разделке древесины; каменщики; бетонщики; землекопы; грузчики, труд которых не механизирован; работники, занятые в производстве строительных материалов, труд которых не механизирован.

Суточный рацион пациента должен обеспечить все потребности организма и поддержание нормальной массы тела. Рассчитать суточную энергетическую ценность рациона можно по одной из следующих методик.

Таблица 89.7. Зависимость суточной базальной энергетической потребности (БЭП) от фенотипа

Фенотип	БЭП, ккал/кг
Дефицит массы тела (ИМТ<18,5)	25
Нормальный (ИМТ 18,5-24,9)	20
Избыточная масса тела (ИМТ=25,0-29,9)	17
Ожирение (ИМТ≥30)	15

До сих пор применяется методика расчета суточной энергетической ценности рациона по Dankmeijer H. F. (1983).

Согласно этой методике, вначале рассчитывается базальный энергетический баланс (БЭБ), т.е. суточное количество энергии в ккал, необходимое для осуществления основного обмена в условиях полного физического покоя. Базальный энергетический баланс зависит от фенотипа пациента (т. е. по сути от индекса массы тела) (табл. 89.7).

Чтобы рассчитать базальный энергетический баланс, необходимо после определения фенотипа умножить соответствующую величину базальной энергетической потребности в ккал/кг на массу тела в кг.

Пример: Пациент имеет массу тела 72 кг, рост 176 см (1,76 м).

$$ИМТ = \frac{72\ кг}{(1{,}76\ м)^2} = \frac{72}{3{,}097} = 23{,}2$$

При ИМТ=23,2 фенотип нормальный.

Базальный энергетический баланс (БЭБ)=20 ккал × 72=1440 ккал.

Для того чтобы теперь рассчитать суточную энергетическую ценность рациона, необходимую пациенту, следует к БЭБ добавить определенное количество калорий в зависимости от характера выполняемой работы (табл. 89.8).

Определение суточной энергетической ценности рациона с учетом идеальной массы тела пациента и характера его работы

Для определения суточной энергетической ценности рациона можно воспользоваться табл. 89.9. Необходимо определить, к какой группе по характеру трудовой деятельности относится пациент, и умножить соответствующее количество ккал/кг на его идеальную массу тела.

Таблица 89.8. Расчет суточной энергетической ценности рациона в зависимости от характера работы

Характер работы	Суточная энергетическая ценность рациона, ккал
Очень легкая	БЭБ + 1/6 БЭБ
Легкая	БЭБ + 1/3 БЭБ
Среднетяжелая	БЭБ + 1/2 БЭБ
Тяжелая	БЭБ + 2/3 БЭБ
Очень тяжелая	БЭБ + БЭБ

Примечания:
[1]БЭБ — базальный энергетический баланс.
[2]Больным СД тяжелая и очень тяжелая работа не показана.

Таблица 89.9. Соотношение характера трудовой деятельности и необходимого количества ккал на 1 кг идеальной массы тела

Профессиональная группа	Характер трудовой деятельности	Количество ккал на 1 кг идеальной массы тела
I	Очень легкая	20
II	Легкая	25
III	Среднетяжелая	30
IV	Тяжелая	40
V	Очень тяжелая	45-60

Таблица 89.10. Определение идеальной массы тела по полной формуле Брока

Рост, см	Идеальная масса тела, кг
156-165	рост — 100
166-175	рост — 105
176-185	рост — 110
180 и более	рост — 115

Можно воспользоваться также данными П. Петридиса (1976), согласно которым потребность в килокалориях на 1 кг идеальной массы тела находится в следующей зависимости от характера физической работы:

- состояние физического покоя — от 20 до 24 ккал;
- легкая физическая работы — от 28 до 32 ккал;
- работа средней тяжести — до 37 ккал;
- тяжелый физический труд — от 45 до 50 ккал.

Идеальную массу тела можно определить по формуле Брока, которая в упрощенном виде выглядит следующим образом:

Идеальная масса тела (кг) = рост (см) — 100.

Однако в таком виде формула весьма неточна. Лучше воспользоваться полной формулой с более детальным учетом роста (табл. 89.10).

Удобно воспользоваться также модификацией индекса (формулы) Брока, предложенной К. Гамби и М. Фидлер (1981):

Идеальная масса тела (кг)

- **Для мужчин =** [рост (см) — 100] — 10%;
- **Для женщин =** [рост (см) — 100] — 15%.

Разумеется, при определении суточной энергетической ценности несколькими методиками разница между полученными результатами может составлять 200-500 ккал в сутки. Поэтому рассчитанная энергетическая ценность рациона является исходной и далее должна корректироваться в зависимости от динамики массы тела. В последующем суточную энергетическую ценность следует уменьшать пациентам с избыточной массой тела, если она не снижается, и увеличивать пациентам с недостаточной массой тела, если она не повышается.

Распределение приема пищи в течение дня

Одним из обязательных условий правильного питания больных СД 1 типа является дробное питание и дробное введение углеводов на фоне лечения инсулином. Количество приемов пищи в течение суток может колебаться от 4 до 6 в зависимости от режима инсулинотерапии, при этом углеводистую пищу необходимо принять в момент начала действия инсулина и во время проявления его максимального эффекта. Суточная энергетическая ценность рациона должна быть распределена в течение суток в зависимости от количества приемов пищи.

При 5-разовом приеме пищи можно предложить один из следующих вариантов распределения суточной энергетической ценности:

- I завтрак — 25%,
- II завтрак — 15%,
- обед — 30%,
- ужин — 20%,
- II ужин — 10%.

М. И. Балаболкин (2005) наиболее рациональным для больных СД 1 типа считает 4-разовое питание с таким распределением суточной энергетической ценности в течение дня: завтрак — 30%, обед — 40%, полдник — 10%, ужин — 20%.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Если в зависимости от частоты введения инсулина возникает необходимость во II завтраке, на него следует выделить 15% суточной энергетической ценности, при этом уменьшается калорийность I завтрака и обеда. Например:

- I завтрак — 25%,
- II завтрак — 15%,
- обед — 30%,
- полдник — 10%,
- ужин — 20%.

Расчет основных ингредиентов пищи в суточном рационе

Соотношение основных ингредиентов пищи в суточном рациона больного СД 1 типа практически не отличается от рациона здорового человека, т. е. 60% суточной энергетической ценности обеспечивается углеводами, 24% — жирами, 16% — белками.

Для того чтобы рассчитать необходимое больному суточное количество белков, жиров и углеводов, нужно долю суточной энергетической ценности (в ккал), обеспеченную белками, разделить на 4 (1 г белков при сгорании дает 4 ккал), обеспеченную углеводами — также на 4 (1 г углеводов при сгорании дает 4 ккал), обеспеченную жирами — на 9 (1 г жиров при сгорании дает 9 ккал).

Пример расчета суточного рациона. Больной работает художником, имеет рост 1,76 см, массу тела 72 кг.

Определяем индекс Кетле: $72:(1,76)^2=23,2$.

Индекс Кетле соответствует нормальному фенотипу.

Определяем БЭБ (см. табл.89.7): 20 × 72=1440 ккал.

С учетом характера работы (очень легкая) рассчитываем суточную энергетическую ценность рациона: БЭБ+1/6 БЭБ=1680 ккал.

Определяем долю суточной энергетической ценности, обеспеченной:

- белками — 16% от 1680 ккал = 269 ккал;
- жирами — 24% от 1680 ккал = 403 ккал;
- углеводами — 60% от 1680 ккал =1008 ккал.

Далее находим суточное количество белков, жиров и углеводов, необходимое для обеспечения энергетической ценности (т. е. то количество, которое должно быть в рационе). Суточное количество белков составит в нашем примере 269 : 4=67 г, жиров 403 : 9 = 45 г, углеводов 1008 : 4=252 г.

Далее следует рассчитать количество наиболее предпочтительных продуктов для пациентов СД 1 типа, необходимое для обеспечения суточной энергетической ценности рациона. Для этого используют широкодоступные таблицы, в которых указаны состав и энергетическая ценность продуктов (табл. 89.11). После определения количества продуктов в граммах составляют суточное меню на 4-6-разовое питание.

Рацион пациента с сахарным диабетом 1 типа

Рацион больного сахарным диабетом наиболее целесообразно составлять из следующих продуктов.

Крупы. Наиболее подходящими являются гречневая, овсяная, перловая крупы. Углеводы, содержащиеся в этих крупах, всасываются медленно, не создавая пика гипергликемии. Кроме того, эти крупы содержат достаточное количество пищевых волокон. Высокая пищевая ценность гречневой и овсяной круп объясняется содержанием в них белка, приближающегося по уровню незаменимых аминокислот к полноценному животному белку.

Гречневая крупа содержит также ангиопротекторные, а овсяная — липотропные средства.

Хлеб и хлебобулочные изделия. Больному сахарным диабетом рекомендуется хлеб преимущественно ржаной или с добавлением отрубей, гликемический эффект которого намного ниже, чем, например, пшеничного. Такой хлеб из муки грубого помола, помимо крахмала, содержит клетчатку, витамины группы В, минеральные соли, белок. Разрешаются также сухари, несдобное печенье в ограниченном количестве.

Мясные и рыбные продукты. Мясо и рыба являются важными источниками питания и должны постоянно присутствовать в рационе больного. Рекомендуются нежирные сорта мяса (курица, кролик, говядина), преимущественно отварные, в виде котлет, фрикаделей, кнелей. Рекомендуется рыба, преимущественно в отварном виде (треска, хек, щука, судак, карп).

Яйца куриные. Разрешаются 1-2 шт. в день (добавляются в другие блюда, а также в виде омлета или всмятку).

Молоко и молочные продукты. Разрешаются молоко, простокваша, нежирный кефир, творог, сметана (в ограниченном количестве), сыр.

Мясо, рыба, творог, молоко, сыр являются главным источником белков. Количество белка в диете должно соответствовать физиологическим нормам здорового человека, поскольку их пластическая функция незаменима.

Таблица 89.11. Таблица содержания белков, жиров и углеводов; калорийность, гликемический индекс (ГИ) пищевых продуктов и величина порции, содержащей одну хлебную единицу (ХЕ)

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
I ГРУППА (НАИБОЛЕЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ)							
ИСТОЧНИКИ БЕЛКА							
Белок яйца вареный (1 шт.–25 г)	3	–	–	0,15	13		–
Мясо, птица							
Телятина отварная	30,7	0,9	–	–	131		
Курица отварная	25,2	7,4	–	–	170		
Индейка отварная	25,3	10,4	–	–	195		
Кролик отварной	24,6	7,7	–	–	170		
Рыба отварная или припущенная							
Горбуша	22,9	7,8	–	–	162		
Камбала	18,3	3,3	–	–	170		
Минтай	17,6	1	–	–	79		
Окунь морской	19,9	3,6	–	–	112		
Судак	21,3	1,3	–	–	97		
Треска	17,8	0,7	–	–	78		
Хек	18,5	2,3	–	–	95		
Щука	21,3	1,3	–	–	97		
Кальмар (филе)	18	2,2	–	–	75		
Крабы	18,7	1,1	–	0,1	85		
Креветки	17,8	1,1	–	–	81		
Молочные продукты							
Молоко обезжиренное	3	0,05	4,7	–	31	250 мл (1 ст.)	25
Кефир обезжиренный	4,3	1	5,30	–	49	250 мл (1 ст.)	25
Йогурт 1,5% жирн. без сахара	5	1,5	3,5	–	51	250 мл (1 ст.)	15
Творог нежирный	18	0,6	1,8	–	88	100 г	
Вареники с творогом, 2 шт.	10,7	1,2	–	27	170		55
Сыры: пониженной жирности	25-30	10-15	–	–	190-255	100 г	
ИСТОЧНИКИ ЖИРОВ							
Растительные нерафинированные масла (кроме пальмового, кокосового)	–	99,9	–	–	899		
ИСТОЧНИКИ УГЛЕВОДОВ							
Вареники с картофелем, 2 шт.	5,3	0,8	–	33	158		60
Картофель отварной в кожуре	2,4	0,4	0,5	11	82	110 г (2 шт.)	65

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
Рис отварной коричневый	2,2	0,4	0,2	21,7	101	50 г (2 ст. л.)	55
Рис отварной шлифованный	2,4	0,2	0,2	24,7	113	50 г (2 ст. л.)	70
Каши							
Рисовая вязкая на воде	1,5	0,1	1,1	16,3	78	75 г (3 ст. л.)	70
Гречневая рассыпчатая	5,9	1,6	0,6	29,9	163	40 г (1,5 ст. л.)	40
Гречневая вязкая на воде	3,2	3	1,3	15,8	90	75 г (3 ст. л.)	40
Пшенная рассыпчатая	4,7	1,1	0,7	25,4	135	55 г (2 ст. л.)	50
Пшенная вязкая на воде	3	0,7	1,4	16,2	90	75 г (3 ст. л.)	50
Овсяная из «Геркулеса» вязкая на воде	2,9	1,4	1,7	13,1	84	95 г (4 ст. л.)	55
Перловая рассыпчатая	3,1	0,4	0,5	21,6	106	60 г (2,5 ст. л.)	50
Овсяная вязкая на воде	3	1,7	1,2	13,8	88	75 г (3 ст. л.)	40
Пшеничная (Полтавская) на воде	3,2	0,3	1,6	17,1	92	70 г (3 ст. л.)	70
Ячневая рассыпчатая	3,4	0,4	0,5	21,6	108	60 г (2 ст. л.)	50
Ячневая вязкая	2,3	0,3	1,3	14,4	76	90 г (3,5 ст. л.)	50
Хлеб ржаной	6,5	1,1	–	41,3	190	30 г (1 ст. л.)	50
Овощи							
Горошек зеленый	5	0,2	6	6,8	73	190 г (8 ст. л.)	35
Капуста белокочанная	1,8	0,1	4,6	0,1	27	250 г	15
Капуста цветная отварная	0	0,3	3,5	0,5	26	250 г	15
Кабачки припущенные	0,7	1,9	5,3	–	40	200 г	15
Лук зеленый (перо)	1,3	–	3,5	–	19	180 г	15
Лук репчатый	1,4	–	9	0,1	41	150 г	20
Морковь	1,3	0,1	7	0,2	34	150 г	85
Огурцы	0,7	0,1	1,8	0,1	11	600 г	25
Перец сладкий	1,3	–	5,2	0,1	26	250 г	15
Зелень (петрушка, укроп, салат, щавель)	1,5-3,7	0,4	1,7-6,8	0,6-1,2	17-49	600 г	0-15
Редис	1,2	0,1	3,5	0,3	21	300 г	15
Репа	1,5	–	5	0,3	27	225 г	15
Свекла отварная	1,8	–	10,6	0,2	49	140 г	70
Томаты	1,1	0,2	3,5	0,3	31	300 г	20
Бахчевые							
Арбуз без кожуры, с кожурой	0,7	0,2	8,7	0,1	38	135 г 230 г	70
Дыня	0,6	–	9	0,1	38	130 г	45

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
Фрукты и ягоды							
Абрикосы	0,9	0,1	9	–	41	120 г (2 шт.)	35
Алыча	0,2	–	6,4	–	27	100 г(4-5 шт.)	25
Ананас	0,4	0,2	11,5	–	49	100 г (1 кусок)	65
Бананы без кожуры, с кожурой	1,5	0,1	19	2	89	60 г 90 г (1/2 шт.)	60
Вишня	0,8	0,5	10,3	–	52	90 г (13 шт.)	25
Гранат без кожуры, с кожурой	0,9	–	11,2	–	52	100 г 200 г (1 шт.)	30
Груша	0,4	0,3	9	0,5	42	100 г (1 шт.)	33
Персики	0,9	0,1	9,5	–	43	130 г (1 шт.)	30
Слива	0,8	–	9,5	0,1	43	70 г. (1 шт.)	25
Хурма	0,5	–	13,2	–	53	90 г (1 шт.)	45
Черешня	1,1	0,4	10,6	–	50	100 г (10 шт.)	25
Яблоки	0,4	0,4	9	0,8	45	100 г (1 шт.)	35
Апельсины без кожуры, с кожурой	0,9	0,2	8,1	–	40	130 г (1 шт.) 180 г (1 шт.)	40
Грейпфрут без кожуры, с кожурой	0,9	0,2	6,5	–	35	130 г (1/2 шт.) 170 г (1/2 шт.)	25
Лимон	0,9	0,1	3	–	33	150 г (1/2 шт.)	20
Мандарин без кожуры, с кожурой	0,8	0,3	8,1	–	40	120 г (2 шт.) 180 г (3 шт.)	40
Брусника	0,7	0,5	8	–	43	170 г (7 ст. л.)	25
Виноград	0,6	9,2	15	–	65	70 г (10 шт.)	45
Клубника	0,8	0,4	6,2	0,1	34	190 г (11 шт.)	40
Клюква	0,6	–	3,8	–	26	150 г (1 лукошко)	20
Крыжовник	0,7	0,2	9,1	–	43	140 г (20 шт.)	40
Малина	0,8	0,3	8,3	–	42	170 г (11 ст. л.)	30
Смородина красная	0,6	0,2	73	–	39	150 г (8 ст. л.)	30
Смородина черная	1	9,2	67	0,6	38	120 г (6 ст. л.)	30
Грибы							
Белые свежие	3,7	1,7	1,1	–	23		
Шампиньоны свежие	4,3	1	0,1	–	27		
Квашенья, соленья							
Капуста квашеная	1,8	–	2,2	–	19		
Фрукты сушеные							
Курага	5,2	–	55	–	234	20 г (2 шт.)	30
Изюм	1,8	–	66	–	262	20 г (10 шт.)	65
Чернослив	2,3	–	57,8	–	242	20 г (2 шт.)	25
Яблоки	2,2	–	44,6	3,4	199	20 г (5 шт.)	30
Финики	2,5	–	68,5	0	281	25 г (3 шт.)	60

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
Мед							
Мед натуральный	0,8	–	74,8	5,5	314	15 г (1 ст. л.)	80
Супы							
Борщ, щи вегетарианские	1	2	2,2-3,3	1,6-2,2	40-48	300-200 мл	30
Картофельный с макаронными изделиями	1,4	2,1	1,3	7,1	48	150 мл	40
Гороховый	3,4	2,2	–	8,2	66	150 мл	30
Бульон куриный	0,5	0,1	–	–	3		
Бульон мясной	0,6	0,2	–	–	4		
II ГРУППА (МЕНЕЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ)							
ИСТОЧНИКИ БЕЛКА							
Мясо, птица							
Говядина вареная	25,8	16,8	–	–	254		
Говядина тушеная (жир, мука)	14,3	5,3	–	3,3			
Гуляш говяжий	12,3	12,2	–	3,9	175		
Говядина жареная	28,6	6,2	–	–	170		
Бифштекс	28,8	11	–	–	214		
Бефстроганов	18	14,3	–	–	228	200 г (1 порц.)	50
Баранина отварная	22	17,2	–	–	243		
Печень говяжья тушеная	11	9,6	–	–	165		
Печень говяжья жареная (мука, жир)	22,8	10,2	–	10,8	227	120 г	50
Курица жареная	26,3	11	–	–	204		
Индейка жареная	26,2	13,5	–	–	226		
Рыба жареная							
Камбала	18,5	8,6	–	3,6	166		
Карп	19	11,1	–	3,6	190		
Минтай	15,8	5,4	–	3,5	126		
Окунь морской	21	9,7	–	4,2	188		
Судак	17,8	5,7	–	3,3	136		
Треска	15,9	5,1	–	3,2	121		
Хек	16	6,3	–	3,3	134		
Щука	17,7	5,8	–	3,4	137		
Икра							
Красная икра	31,6	13,8	–	–	251		
Черная зернистая	28,6	9,7	–	–	203		
Минтаевая	28,4	1,9	–	–	131		
Молочные продукты							
Молоко 3,2%	2,8	3,2	4,7	–	58	250 мл (1 ст.)	25
Кефир жирный	2,8	3,2	4,1	–	56	250 мл (1 ст.)	25

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
Творог полужирный	16,7	9	2	–	56		
Сырники из нежирного творога	18,9	3,3	1,9	10,6	160	100 г (2 шт.)	70
Сырники из полужирного творога	17,6	11,3	1,6	10,6	224	100 г. (2 шт.)	65
Запеканка из нежирного творога	17,6	4,2	8,3	6,3	171	75 г	70
Запеканка из полужирного творога	16,4	11,7	7,8	6,3	231	75 г	65
Сыры							
Голландский	26	26,8	–	–	352		
Костромской	25,2	26,3	–	–	345		
Брынза	17,9	20,1	–	–	260		
Колбасный копченый	23	19	–	–	270		
Плавленые сыры	22	20	–	–	340		
ИСТОЧНИКИ ЖИРОВ							
Растительные масла рафинированные	–	99,8	–	–	899		
Маргарин	0,3	82	1	–	743		
ИСТОЧНИКИ УГЛЕВОДОВ							
Овощи							
Картофель жареный	2,8	9,5	1,6	21,8	192	50 г (2 ст. л.)	95
Запеканка картофельная	3	53	1,7	14,9	128	70 г	90
Лук репчатый	2	14,8	1,2	0,1	187	100 г	15
Капуста белокочанная	2	33	9	0,6	75	250 г	15
Капуста цветная	3,1	6,1	2,8	2,7	89	150 г	30
Кабачки жареные	1,1	6	6,2	1,5	83	200 г	
Голубцы овощные	2	5,2	5,1	4,5	93	120 г	55
Консервы овощные							
Горошек зеленый	3,1	0,2	3,3	3,2	40	150 г (8 ст. л.)	35
Томаты	1,1	–	3,5	0,3	20	200 г (3-4 шт.)	15
Фасоль стручковая	1,2	0,1	1,6	0,9	16	300 г	30
Икра из баклажан	1,7	13,3	4,5	0,59	148	200 г	15
Икра из кабачков	2	9	8	0,54	122	140 г	15
Каши, хлеб							
Каша манная жидкая на воде	1,7	0,1	2,2	10,7	60	100 г	75
Хлеб из муки грубого помола, ржано-пшеничный	7	1,1	–	40,3	193	30 г	60
Хлеб пшеничный из муки высшего сорта	8,1	1,2	–	42	203	30 г	65

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
Соки натуральные без сахара							
Томатный	1	–	3,3	0,2	19	250 мл (1 ст.)	15
Абрикосовый	0,5	–	13,7	–	56	90 мл (1/3 ст.)	40
Апельсиновый	0,7	–	12,8	–	54	110 мл (1/2 ст.)	45
Виноградный	0,3	–	13,8	–	54	70 мл (1/4 ст.)	40
Вишневый	0,7	–	10,2	–	47	90 мл (1/3 ст.)	40
Грейпфрутовый	0,3	–	8	–	36	140 мл (1/2 ст.)	40
Персиковый	0,3	–	17	–	66	100 мл (1/2 ст.)	40
Сливовый	0,3	–	16,1	–	66	80 мл (1/4 ст.)	40
Яблочный	0,5	–	9,1	–	38	90 мл (1/3 ст.)	40
Напитки							
Яблочно-виноградный	0,4	–	12,8	–	51		
Кисель клюквенный	0,03	–	10,6	3	54	80-90 мл (1/3 ст.)	50
Компот из сухофруктов	0,4	–	15,1	–	60	80-90 мл (1/3 ст.)	60
Компоты консервированные	0,2-0,6	–	21-24,3	–	82-99	50 мл (1,5 ст.)	50
Варенье фруктово-ягодное	0,3-0,6	–	71-73	0,2	271-281	15 г	55
III ГРУППА (НАИМЕНЕЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ)							
ИСТОЧНИКИ БЕЛКА							
Яичница-глазунья	12,9	20,9	–	0,9	243		
Омлет	9,6	15,4	–	1,9	184		
Мясо, птица							
Свинина отварная	22,6	31,6	–	–	375		
Свинина жареная	20	24,2	–	–	298		
Шницель рубленый из свинины	13,5	42,5	–	10,1	477	120 г (1 шт.)	50
Котлеты рубленые из говядины	14,6	11,8	–	13,6	220	90 г (1 шт.)	50
Шашлык из баранины	22,9	30,4	–	3	372		
Котлета отбивная из баранины	20	28	–	10	373	120 г (1 шт.)	50
Утка отварная	19,7	18,8	–	–	248		
Утка жареная	22,6	19,5	–	–	266		
Паштет из печени	18	15,3	–	4,7	227		
Пельмени, 4 шт.	14,5	14,5	–	33,3	312		55
Мясные консервы разные	15-20	15-22	–	–	195-298		
Колбасные изделия							
Колбаса докторская	12,8	22,2	–	1,5	257		
Колбаса молочная	11,7	22,8	–	2,8	252		
Колбаса краковская	16,2	44,6	–	–	466		

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
Колбаса таллинская	17,1	33.8	–	–	373		
Сервелат	24	40,5	–	–	461		
Сардельки говяжьи	11,4	18,2	–	1,5	215		
Сардельки свиные	10,1	31,6	–	–	332		
Сосиски молочные	11	23,9	–	1,6	266		
Ветчина	22,6	20,9	–	–	279		
Окорок	14,8	25,6	–	–	288		
Рыба соленая							
Килька	17,1	7,7	–	–	137		
Сельдь	17,5	11,4	–	–	173		
Рыба копченая:							
Треска	26	1,2	–	–	115		
Скумбрия	23,4	6,4	–	–	150		
Балык осетровый	20,4	12,5	–	–	194		
Рыбные консервы							
Печень трески натуральная	4,2	65,7	–	1,2	613		
Сардины в масле	17,9	19,7	–	–	249		
Сайра в масле бланш.	18,3	23,3	–	–	283		
Шпроты	17,4	32,4	–	0,4	363		
Молочные продукты							
Молоко 6% жирности	3	6	4,7	–	84	250 мл (1 ст.)	30
Сливки 10% жирн.	3	10	4	–	118	250 мл (1 ст.)	30
Творог жирный 18%	14	18	2,8	–	232		
Сырки и массы творожные	7,1	23	26	–	341	50 г	70
Сырки глазированные	8,5	27,8	30,5	–	407	40 г	70
Молоко сгущенное без сахара (7,5%)	7	8,3	9,5	–	140	120 г	30
Сыры							
Советский	24,7	31,2	–	–	389		
Чеддер	23,5	30,5	–	–	379		
ИСТОЧНИКИ ЖИРОВ							
Сметана 20% жирн.	2,8	20	3,2	–	206		
Масло сливочное	0,5	82,5	0,8	–	748		
Масло крестьянское	0,8	72,5	1,3	–	661		
Масло топленое	0,3	98	0,6	–	887		
Жир кулинарный	–	99,7	–	–	897		
Майонез	2,8	67	2,6	–	624		

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
ИСТОЧНИКИ УГЛЕВОДОВ							
Макаронные изделия отварные	4,1	0,4	0,6	18,4	98	60 г	60
Батон	8	0,9	0,8	48,1	235	25 г	80
Сдоба обыкновенная	8	5,6	5,3	46,5	299	25 г	85
Бублики	9	1,1	1,1	55,4	284	20 г (1шт.)	80
Сушки простые	10,9	1,3	1	67	335	20 г (1 шт.)	50
Сухари	9	9,5	12,3	52,9	386	15 г (1 шт.)	50
Пирожки печеные	12,9	7,2	4,1	33,3	268	35 Г (1 шт.)	50
Сахар-песок	–	–	99,8	–	379	10 г	60
Кондитерские изделия							
Печенье простое, сладкое	6,5	11,8	23,6	50,8	436	15 г (1 шт.)	55
Вафли с фрукт. начинками	3,2	2,8	63,8	16,3	350	15 г (1 шт.)	65
Пряники	4,8	2,8	43	34,7	350	15 г (1 шт.)	65
Пирожное слоеное с кремом	5,4	38,6	16,1	30,3	555	20 г (1/2 шт.)	75
Пирожное бисквитное	4,7	9,3	55,6	8,6	351	20 г (1/2 шт.)	75
Пирожное песочное	5,1	18,5	35,5	27,3	435	20 г (1/2 шт.)	75
Пирожное заварное с кремом	5,9	10,2	42,6	12,6	329	25 г (1/2 шт.)	75
Халва подсолнечная	11,6	29,7	41,5	1,1	523	30 г	70
Зефир, пастила	0,5	–	76,8	3,6	310	12 г	65
Мармелад желейный	–	0,1	68,2	9,5	302	16 г	60
Карамель с фрукт. начинкой	0,1	0,1	80,9	11,2	357	13 г	60
Конфеты шоколадные	5,8	32	48,6	9,3	535	20 г	50
Шоколад молочный	6,9	35,7	49,5	2,9	550	25 г	35
Шоколад горький (какао более 60%)	5,4	35,3	47,2	5,4	540	25 г	25
Мороженое							
Молочное	3,2	3,5	15,5	–	126	80 г (1 шт.)	60
Сливочное	3,3	10	14	–	179	80 г (1 шт.)	60
Пломбир	3,2	15	15	–	227	80 г (1 шт.)	60
Эскимо	3,5	20	14,3	–	270	80 г (1 шт.)	60
Консервы молочные							
Молоко сгущенное с сахаром	7,2	8,5	43,5	–	320	30 мл	80
Сливки сгущенные с сахаром	8	19	37	–	382	35 мл	80
Какао со сгущенным молоком и сахаром	8,2	7,5	43,5	–	309	30 мл	80

Продукт	Содержание в 100 г продукта, г				Калорийность ккал/100 г	Порция в 1 ХЕ	ГИ
	Белки	Жиры	Углеводы				
			Простые	Крахмал			
Соусы							
Соус томатный острый	2,5	–	20,8	1	98	50 мл	50
Томатная паста	4,8	–	18	1	99	65 мл	50
Напитки							
Безалкогольные, газированные на плодово-ягодных настоях с сахаром	–	–	7,5-12	–	30-48	100-200 мл	80
Чай черный байховый с сахаром	–	–	8	–	32	150 мл	60
Кофе черный с сахаром	–	–	8	–	32	150 мл	60
Какао с молоком	1,9	1,9	12,1	2,4	74	85 мл	40
Минеральная вода	–	–	–	–	–	–	–
Квас	–	–	5	–	25	250 мл	45
Пиво разное	–	–	4,8-8,8	–	37-64	250-150 мл	45
Вина сухие (белое, красное)	–	–	0,2	–	65-70		
Вино шампанское (полусухое)	–	–	5	–	88	250 мл	15-30
Вина десертные, крепленые	–	–	16-20	–	150-170	75 мл	15-30
Ликер	–	–	45	–	313	25 мл	15-30
Наливки	–	–	30	–	216	40 мл	15-30

Примечание: 1 стакан = 250 мл; 1 лукошко = 250 мл.; таблица заимствована из книги Е. Г. Войнилович и соавт. “Настольная книга для людей с сахарным диабетом”. — Универсал Пресс, 2007.

Равное количество полноценного животного белка содержится в 100 г мяса, 120 г рыбы, 3 куриных яйцах, 130 г творога, 70 г сыра, 500-600 г молока.

Жиры. При сахарном диабете не рекомендуются животные тугоплавкие жиры (свиной, говяжий, бараний), а также продукты, содержащие много холестерина (яичные желтки, мозги, печень и др.), способствующие развитию атеросклероза. Рекомендуется употреблять жиры преимущественно в виде растительных масел (оливковое, подсолнечное, кукурузное, хлопковое).

В растительном масле содержатся полиненасыщенные жирные кислоты, которые способствуют снижению содержания в крови холестерина, атерогенных липопротеинов, оказывают липотропное действие. Целесообразно использование маргарина, который также богат ненасыщенными жирными кислотами. Можно разрешить больному употребление 20-30 г сливочного масла в сутки. В пожилом возрасте 2/3 суточного жирового рациона следует обеспечить растительным маслом, 1/3 — животным жиром (например, сливочным маслом).

Супы. Рекомендуются преимущественно овощные на слабых мясном, рыбном, грибном бульонах. Разрешаются также вегетарианские борщи.

Напитки. Больному сахарным диабетом можно разрешить несладкий чай, несладкий кофе с молоком, клюквенный морс без сахара, минеральные воды, настой плодов шиповника. Сиропы, сладкие соки и напитки с сахаром не рекомендуются.

Овощи и фрукты. Должны быть обязательным компонентом больного сахарным диабетом и употребляться ежедневно. Они содержат мало углеводов, богаты витаминами, пищевой клетчаткой, малокалорийны. Все овощи, фрукты и ягоды по содержанию углеводов можно разделить на три группы.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

I группу составляют овощи, фрукты и ягоды, в 100 г которых содержится менее 5 г углеводов. Это помидоры, огурцы, капуста, кабачки, салат, баклажаны, щавель, шпинат, редис, редька, укроп, петрушка, зеленый крыжовник, клюква, несладкие яблоки, несладкие сливы, арбузы. Малое содержание углеводов в этих овощах и фруктах определяет их низкий гликемический коэффициент. Все названные продукты этой группы можно употреблять при каждом приеме пищи (до 600-800 г в день). Их можно не учитывать при подсчете количества углеводов.

II группу составляют овощи и фрукты, в 100 г которых содержится от 5 до 10 г углеводов. К ним относятся морковь, лук, брюква, свекла, сельдерей, лимоны, апельсины, грейпфруты, клубника, смородина, брусника, малина. Без учета в общем углеводном рационе их разрешается употреблять не более 200 г в день.

III группу составляют овощи и фрукты, в 100 г которых содержится более 10 г углеводов. Это картофель, зеленый горошек, бобы, сушеные грибы, бананы, виноград, ананасы, груши, айва, дыни, сладкие сорта яблок, персики, абрикосы, сушеные фрукты (изюм, инжир, чернослив). Особое место в этой группе занимает картофель, который содержит достаточно много углеводов (до 20%) в виде крахмала и относительно немного нежной волокнистой клетчатки (около 1%). Этим определяется высокий гликемический коэффициент картофеля, поэтому его надо употреблять не более 200-300 г в день с точным учетом доли картофеля в суточном количестве углеводов и суточной энергетической ценности диеты.

Использование остальных продуктов этой группы нецелесообразно, так как они содержат много углеводов и быстро повышают содержание глюкозы в крови.

Количество углеводов в диете больного должно быть постоянным и ежедневно учитываться. Чтобы разнообразить меню, можно использовать взаимозаменяемые продукты, содержащие углеводы. При этом удобно пользоваться хлебными единицами.

Составляя рацион больному сахарным диабетом, необходимо обязательно учитывать гликемический индекс употребляемых продуктов.

Гликемический индекс — это показатель, отражающий степень увеличения гликемии после употребления определенного продукта. Одновременно он отражает скорость, с которой углеводистая пища всасывается в кровь. Чем выше гликемический индекс продукта, тем быстрее и более значительно возрастает гликемия после его употребления в пищу.

Гликемический индекс зависит от количества моно- и дисахаридов в продукте, а также от содержания в нем клетчатки, белков и жиров, которые замедляют всасывание глюкозы в кишечнике и, следовательно, могут снизить гликемический индекс.

Гликемический индекс пищевого продукта выражается следующим соотношением:

$$\text{Гликемический индекс (\%)} = \frac{\text{гликемия через 2 ч после приема продукта}}{\text{гликемия через 2 ч после приема чистой глюкозы}} \times 100$$

Гипергликемизирующий эффект глюкозы принят за 100%. Наиболее целесообразны при сахарном диабете продукты с низким гипергликемическим индексом.

Следует отметить, что иногда химическая обработка пищи может увеличить гликемический индекс. Так, например, гликемический индекс кукурузы — 70, а кукурузных хлопьев — 85, картофеля отварного — 70, а картофельного пюре быстрого приготовления — 90. Переработка продуктов, в частности, измельчение в пюре, шлифование круп увеличивает всасывание содержащихся в них углеводов и гликемический индекс. Гликемический индекс фруктовых соков выше, чем цельных фруктов, в частности потому, что соки всасываются быстрее. Необходимо также подчеркнуть, что употребление пищевых волокон замедляет всасывание углеводов в кишечнике и снижает гликемический индекс.

Гликемический индекс продуктов приведен в табл. 89.11. Здесь же дополнительно приведем распределение продуктов на группы по гликемическому индексу:

90-100% — картофельное пюре, мед, кукурузные хлопья, воздушный рис, кока-кола, пепси-кола и другие сладкие напитки;

70-90% — белый хлеб, хрустящие хлебцы, крекеры, рис, крахмал, пшеничная мука, бисквит, песочное тесто;

50-70% — овсяные хлопья, бананы, кукуруза, отварной картофель, сахар, отрубной и ржаной хлеб, фруктовые соки без сахара;

30-50% — молоко, кефир, йогурт, фрукты, макароны, бобовые, мороженое;

менее 30% — фруктоза, чечевица, соевые, бобы.

Медленно усваиваемые углеводы должны составлять 80%, а быстро всасывающиеся — 20% всех углеводов в рационе.

Если пациент не может обойтись без сладкого, можно рекомендовать сахарозаменители и подсластители.

К натуральным сахарозаменителям относятся фруктоза, сорбит, ксилит. Эти сахарозаменители имеют сладкий вкус, способны повысить гликемию, но уровень глюкозы в крови повышается медленнее, чем при употреблении сахара. Натуральные сахарозаменители имеют энергетическую ценность (1 г сорбита, ксилита и фруктозы дает около 4 ккал), многие рекомендуют выражать принятое количество этих сахарозаменителей в хлебных единицах (1ХЕ=10-12 г), так как фруктоза содержит углеводов 99,8%, ксилит — 98%, сорбит — 98%.

Фруктоза — натуральный сладкий моносахарид, содержащийся в ягодах, фруктах, овощах, пчелином меде, входит в состав сахара. Более чем в 1,5 раза слаще сахара и ксилита, в 3 раза слаще сорбита. Обладает антикетогенным действием. Суточная доза фруктозы не должна превышать 20-30 г. Длительное применение в больших дозах усиливает гликемию, вызывает атерогенную дислипидемию.

Сорбит — шестиатомный спирт, получается из растительного сырья в процессе химического синтеза аскорбиновой кислоты. Сорбит всасывается в кишечнике, повышает содержание фруктозы, в печени постепенно превращается в гликоген. Сорбит в 2-3 раза менее сладок, чем сахар, обладает антикетогенным, желчегонным, послабляющим эффектом. Суточная доза не должна превышать 20-30 г. Большие дозы могут активировать сорбитоловый шунт, увеличивать гипергликемию, вызывать осмотическую диарею.

Ксилит — пятиатомный спирт, получается при переработке растительного сырья (хлопка, кочерыжек, кукурузы). Обладает теми же свойствами, что сорбит. Рекомендуется в качестве сахарозаменителя в суточной дозе 20-30 г.

Сахарозаменители целесообразно применять на фоне компенсации сахарного диабета в течение 2 (реже 3) месяцев с последующими перерывами.

Подсластители — искусственно созданные вещества сладкого вкуса, не вызывают изменений гликемии и массы тела, не обладают энергетической ценностью (калориями), не учитываются в ХЕ, но должны приниматься только в допустимых дозах.

Допустимые дозы потребления подсластителей в мг/кг массы тела/день:

- ацесульфам К — 15 мг/кг/день,
- аспартам — 40 мг/кг/день,
- цикламат — 11 мг/кг/день,
- сахарин — 5 мг/кг/день,
- сукралоза — 9 мг/кг/день.

Количественный состав некоторых подсластителей (1 таблетка):

Сусли — цикламат 40 мг + сахарин 4 мг;
Сусли Элит — аспартам 7 мг + ацесульфам 7 мг;
Сладис — цикламат 43 мг + сахарин 7 мг;
Сласть — цикламат 40 мг + сахарин 4 мг;
СусЛюкс — цикламат 40 мг + сахарин 4 мг.

У различных подсластителей есть некоторые особенности применения.

Аспартам — в 200 раз слаще сахара, но не выдерживает тепловой обработки (нельзя добавлять в горячий чай), противопоказан при фенилкетонурии.

Ацесульфам Калия — в 130-200 раз слаще сахара, можно использовать для выпечки. Нецелесообразен при сердечной недостаточности.

Сахарин — соединение сульфобензоевой кислоты, в 450 раз слаще сахара. При кипячении разлагается с образованием кислоты, сладкий вкус исчезает, поэтому сахарин добавляется только в готовые блюда. Сахарин быстро всасывается и в течение 48 часов 98% сахарина выводится из организма с мочой и калом в неизмененном виде. У отдельных больных может вызвать неприятный вкус во рту, полиурию. Сахарин противопоказан при болезнях печени и почек, выпускается в таблетках по 0,05 г, может употребляться в суточной дозе 0,125 -0,15 г. Обсуждавшийся ранее канцерогенный эффект сахарина не подтвердился.

Цикламат — в 30-50 раз слаще сахара, можно использовать для выпечки, ограничивают при почечной недостаточности.

Сукралоза — в 600 раз слаще сахара, можно использовать для выпечки и приготовления пищи.

Подсластители не рекомендуются детям до 3 лет и ограниченно могут применяться старшими детьми, при беременности прием подсластителей не рекомендуется.

Система хлебных единиц

В настоящее время общепринято рассчитывать количество ежесуточно употребляемых углеводов индивидуально для каждого пациента с учетом хлебных единиц (ХЕ) и гликемического индекса продуктов питания.

В Европе, России, Беларуси 1 ХЕ соответствует 12 г углеводов и для утилизации 1 ХЕ требуется около 2 МЕ инсулина (возможны колебания от 1 до 4 МЕ).

И. И. Дедов, М. В. Шестакова (2011) указывают, что в настоящее время считается более целесообразным определять единицу замены углеводов как величину в 10 г (то, что остается за вычетом балластных веществ, не влияющих на гликемию). В США за 1 ХЕ принимают 15 г углеводов.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

В среднем 1 ХЕ повышает уровень глюкозы на 2 ммоль/л.

Необходимо подсчитывать количество углеводов в ХЕ в следующих продуктах: зерновые (хлеб, батоны, вермишель, макароны, крупы), жидкие молочные продукты, фрукты, ягоды, некоторые овощи (картофель, кукуруза).

На 1 прием пищи рекомендуется не превышать количество употребляемых углеводов в эквиваленте 7 ХЕ, причем предпочтение следует отдавать углеводам с низким гликемическим индексом.

И. И. Дедов, М. В. Шестакова (2011) приводят ориентировочную суточную потребность в ХЕ для взрослых пациентов с СД 1 типа (табл. 89.12)

Рассчитанное суточное количество ХЕ распределяется в течение дня с учетом режима инсулинотерапии, причем следует учесть, что обычно для большинства больных суточная потребность в ХЕ колеблется от 20 до 25 ХЕ и за 1 прием пищи не следует употреблять более 7 ХЕ.

Ориентировочное, примерное распределение ХЕ в течение суток при базисно-болюсной терапии инсулином (суточное количество ХЕ 18-21):

- завтрак — 5 ХЕ,
- 2 завтрак — 2 ХЕ,
- обед — 5-6 ХЕ,
- полдник — 2 ХЕ
- ужин — 1-2 ХЕ.

Данные о количестве продукта, соответствующего 1 ХЕ, помещены в табл. 89.11. Следует отметить, что данные, помещенные в таблицах из разных источников, могут несколько отличаться.

Исключение из рациона пациента продуктов, содержащих легко всасывающиеся углеводы

Из питания пациента рационально исключить легко всасывающиеся углеводы (с высоким гликемическим индексом): сахар, конфеты, мед, варенье, торты, пирожные, кремы, повидло, мороженое, шоколад, сладкие напитки, фруктовые соки с сахаром, виноградный сок, манную кашу. Необходимость исключения из рациона этих продуктов обусловлена тем, что углеводы, в них содержащиеся, быстро всасываются и вызывают выраженную гипергликемию, что способствует декомпенсации сахарного диабета и требует увеличения дозы инсулина.

Запрещение употребления алкоголя

Употребление алкогольных напитков, в том числе пива, пациенту сахарным диабетом следует запретить или хотя бы ограничить до 15 г чистого этанола в сутки для женщин и 30 г в сутки для мужчин (при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости). Алкоголь способствует ожирению печени, ухудшает ее функциональную способность, повреждает поджелудочную железу. Злоупотребление алкоголем способствует прогрессированию нейропатии, ретинопатии, может стать причиной кетоацидоза, так как этанол ингибирует окисление ацетилКоА в гепатоцитах и стимулирует кетогенез. Алкоголь способствует также развитию лактатацидоза.

Таблица 89.12. Ориентировочная потребность в ХЕ в сутки для больного сахарным диабетом 1 типа

Категория пациентов	Количество ХЕ в сутки
Пациенты с близкой к нормальной массой тела	
Тяжелый физический труд	25-30
Средней тяжести физический труд	20-22
Работа «сидячего типа»	16-18
Малоподвижный образ жизни	12-15
Пациенты с избыточной массой тела или ожирением	
Тяжелый физический труд	20-25
Средней тяжести физический труд	15-17
Работа «сидячего типа»	11-16
Малоподвижный образ жизни	не менее 10
Пациенты с дефицитом массы тела	25-30

Примечание: в пределах каждой категории мужчины обычно потребляют ХЕ ближе к верхней границе диапазона, женщины — ближе к нижней границе.

Обеспечение рациона пациента достаточным количеством пищевых волокон

Пищевые волокна (растительная клетчатка) можно разделить на 2 большие группы:

- нерастворимые (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин) — содержатся преимущественно в отрубях, овощах, хлебе грубого помола, бобовых, кожице фруктов;
- растворимые (пектин, гуар) — содержатся преимущественно в яблоках, грушах, цитрусовых, овощах, ячмене.

Пищевые волокна обладают следующими свойствами:

- уменьшают всасывание глюкозы и холестерина из ЖКТ, вследствие чего снижаются гликемия и уровень холестерина в крови;
- замедляют поступление пищи из желудка в кишечник, длительное время создавая ощущение полноты в желудке и уменьшая таким образом аппетит и количество съеденной пищи;
- защищают углеводы от пищеварительных ферментов в кишечнике и угнетают таким образом переваривание комплексных углеводов;
- стимулируют перистальтику кишечника и нормализуют стул;
- стимулируют отделение желчи, уменьшают застой в желчевыделительной системе;
- адсорбируют в кишечнике токсические вещества;
- повышают чувствительность тканевых рецепторов к инсулину и толерантность к углеводам, снижают уровень глюкагона в крови.

Грубоволокнистыми углеводами богаты ягоды (смородина, малина, земляника, калина, рябина и др.), грибы, сушеные яблоки, хлеб из белково-отрубной муки, овощи (свекла, морковь, капуста, помидоры, картофель, репа, фасоль и др.), орехи, отруби, бобы, крупы.

Больные сахарным диабетом, как и здоровые люди, должны ежедневно употреблять около 40 г пищевых волокон. Оптимальное содержание в рационе пищевых волокон из зерновых продуктов составляет 40%, из овощей — 51%, из фруктов и ягод — 9%.

Хорошим источником пищевых волокон являются пшеничные отруби, которые применяются в суточной дозе 20-25 г. Их заливают стаканом кипятка, выдерживают около 30 минут, затем жидкость сливают, а распаренные отруби добавляют в блюда (вначале по 1/2 столовой ложки 3 раза в день, а затем, при отсутствии диареи — по 1-2 столовых ложки 3 раза в день. Отруби следует добавлять при выпечке хлеба пациентам сахарным диабетом.

Распределение продуктов в зависимости от содержания клетчатки в 100 г съедобной части представлено в табл. 89.13 (цит.: Клиническая эндокринология под ред. Е. А. Холодовой, М. — 2011). Подробнее содержание пищевых волокон в 100 г продуктов представлено в табл. 89.14.

Заканчивая раздел по лечебному питанию, необходимо отметить, что в настоящее время питание пациента с сахарным диабетом 1 типа с нормальной массой тела по сути приближено к полноценному физиологическому питанию здорового человека. Однако всегда необходимо

Таблица 89.13. Содержание клетчатки в 100 г съедобной части продуктов

Количество клетчатки, г	Пищевые продукты
Очень большое (более 1,5 г)	Отруби пшеничные, малина, фасоль, орехи, финики, клубника, урюк, овсяная крупа, шоколад, изюм, смородина, клюква, крыжовник, чернослив
Большое (1-1,5 г)	Крупа гречневая, перловая, «ячневая», овсяные хлопья «Геркулес», горох лущеный, картофель, морковь, капуста белокочанная, горошек зеленый, баклажаны, перец сладкий, тыква, щавель, айва, апельсины, лимоны, брусника
Умеренное (0,6-0,9 г)	Хлеб ржаной, из овсяной муки, пшено, лук зеленый, огурцы, свекла, томаты, редис, капуста цветная, дыня, абрикосы, груши, персики, яблоки, виноград, бананы, мандарины
Малое (0,3-0,5 г)	Хлеб пшеничный из муки 2 сорта, рис, крупа пшеничная, кабачки, салат, арбуз, вишни, сливы, черешня
Очень малое (0,1-0,2 г)	Мука пшеничная 1 сорта, хлеб пшеничный из муки 1 и высшего сорта, манная крупа, макароны, печенье

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 89.14. Содержание пищевых волокон в 100 г продуктов (А. А. Покровский, 1992)

Продукты	Пищевые волокна, г
Горошек зеленый	1,0
Кабачки	0,3
Капуста белокочанная	0,7
Капуста цветная	0,9
Картофель	1,0
Лук зеленый (перо)	0,9
Лук порей	1,5
Лук репчатый	0,7
Морковь	1,2
Огурцы грунтовые	0,7
Огурцы парниковые	0,5
Перец зеленый сладкий	1,5
Перец красный сладкий	1,4
Петрушка (зелень)	1,5
Петрушка (корень)	1,3
Салат	0,5
Свекла	0,9
Сельдерей (зелень)	0,9
Сельдерей (корень)	1,0
Фасоль (стручок)	1,0
Помидоры свежие	0,8
Помидоры соленые	0,9
Редис	0,8
Редька	1,5
Репа	1,4
Тыква	1,2
Укроп	3,5
Хрен (корень)	2,8
Чеснок	2,8
Щавель	1,0
Пюре из моркови для детского питания	1,0
Икра баклажанная (консервы)	2,0
Икра из кабачков (консервы)	0,9
Арбуз	0,5
Дыня	1,3
Абрикосы	0,8
Алыча	0,5
Вишня	0,5
Виноград	0,6
Груша	0,6
Персики	0,9
Слива	0,5
Черешня	0,3
Яблоки	0,6

количество и время приема углеводсодержащих продуктов строго учитывать и согласовывать с режимом инсулинотерапии. Пациент должен уметь пользоваться системой хлебных единиц и адекватно корригировать дозу инсулина при изменении режима питания (увеличении количества принятых углеводов). При этом требуется проведение самоконтроля уровня глюкозы 4-6 раз в сутки.

Режим физической активности

Режим физической активности благотворно влияет на организм пациента с сахарным диабетом, улучшает качество жизни и способствует усвоению глюкозы в работающих мышцах, повышает толерантность к углеводам, увеличивает утилизацию жирных кислот и кетоновых тел активно функционирующей мускулатурой.

Больным сахарным диабетом разрешаются следующие виды физических нагрузок:

- утренняя гигиеническая гимнастика (комплекс из 8-10 упражнений с 4-6-кратным повторением), продолжительность занятий — 10-15 мин.;
- дозированная ходьба (по ровной местности 2-3 км со скоростью 80-90 шагов в минуту, по возвышенной местности под углом до 10° — 1-2 км со скоростью 60-70 шагов в минуту). Если позволяет состояние сердечно-сосудистой системы и кровообращения в нижних конечностях, можно ходить до 10-12 км в сутки;
- езда на велосипеде (по ровной местности до 10-12 км со скоростью 10 км/ч);
- плавание (в медленном темпе 5-10 мин. со скоростью 10-30 м/мин, с отдыхом через каждые 2-3 мин.);
- ходьба на лыжах (по ровной местности при температуре 10 °С и скорости ветра не более 5 м/с на расстояние 5-6 км со скоростью до 6 км/ч);
- катание на коньках (со скоростью до 15 км/ч, время непрерывного катания — до 20 мин.);
- спортивные игры (бадминтон — 5-30 мин. в зависимости от возраста, волейбол — 5-20 мин., городки — 15-40 мин.).

Противопоказаны все виды тяжелой атлетики, силовые виды спорта, особенно при диабетической ретинопатии, альпинизм, марафонский бег. Не рекомендуется участие в спортивных состязаниях, так как они сопровождаются большими физическими и психоэмоциональными нагрузками, что способствует гиперсекреции контринсулярных гормонов (катехоламины, соматотропин, глюкагон, кортизол, тироксин, трийодтиронин), развитию кетоацидоза и декомпенсации диабета. С другой стороны, при чрезмерной физической нагрузке возникает опасность развития гипогликемии.

Лицам пожилого возраста можно рекомендовать пешие прогулки, работу на садовом участке,

огороде с учетом сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Важнейшей задачей при выполнении физических нагрузок является профилактика гипогликемии.

При физической нагрузке продолжительностью не более 2 часов целесообразно принять 1-2 ХЕ медленноусвояемых углеводов до и после физической нагрузки, однако лучше, если есть возможность вначале измерить гликемию и в зависимости от ее показателей решить вопрос о необходимости приема углеводов.

В случае длительной физической нагрузки (более 2 часов) следует уменьшить дозу инсулина короткого и продленного действия, которые будут действовать во время и после физической нагрузки, на 20-50%.

Если нагрузка очень длительная и интенсивная, целесообразно снизить дозу вводимого вечером продленного инсулина во избежание гипогликемии ночью. Во время и после длительной физической нагрузки необходим дополнительный самоконтроль гликемии каждые 2-3 часа и при гликемии ниже 7 ммоль/л — прием 1-2 ХЕ медленноусвояемых углеводов, при гликемии ниже 5 ммоль следует принять легко всасывающиеся (быстро усваивающиеся) углеводы.

Каждый пациент на случай гипогликемии во время физической нагрузки, особенно интенсивной и длительной, должен иметь при себе быстровсасывающиеся углеводы.

И. И. Дедов и М. В. Шестакова (2015) приводят следующие временные противопоказания к физическим нагрузкам при сахарном диабете 1 типа:

- уровень глюкозы плазмы выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л, даже без кетонурии (в условиях инсулинового дефицита физическая нагрузка может усилить гипергликемию);
- гемофтальм, отслойка сетчатки, первые 6 месяцев после лазерной коагуляции сетчатки, неконтролируемая артериальная гипертензия, ИБС (по согласованию с кардиологом).

Следует помнить, что пациенты с выраженной вегетативной нейропатией могут плохо и несвоевременно распознавать гипогликемию, таким пациентам интенсивные и длительные физические нагрузки противопоказаны.

Инсулинотерапия

Пожизненная заместительная инсулинотерапия — основа лечения сахарного диабета 1 типа. Именно рациональная инсулинотерапия позволяет сохранить пациенту жизнь, обеспечить хорошее качество жизни, нормальную трудоспособность и предупредить развитие и прогрессирование хронических осложнений сахарного диабета (микро-, макроангиопатии, нейропатии).

В настоящее время для адекватного замещения абсолютного дефицита инсулина применяют только генно-инженерные человеческие инсулины и аналоги человеческого инсулина.

Получение генно-инженерного человеческого инсулина основано на том, что ген инсулина человека внедряют в геном E. coli или дрожжевой культуры, которые обладают способностью к быстрому росту и размножению. E. coli или дрожжи синтезируют человеческий инсулин, который выделяется в культуру. После быстрого наращивания биомассы генно-инженерный (рекомбинантный) человеческий инсулин выделяется из культуры и очищается.

Генно-инженерные аналоги инсулина — это препараты инсулина, полученные генно-инженерным методом, в которых произведены изменения в аминокислотном составе, приведшие к появлению новых свойств препаратов. К аналогам инсулина относятся инсулины ультракороткого действия — лизпро (хумалог), аспарт (новорапид) и глулизин (апидра), а также беспиковые препараты продленного действия — детемир (левемир), гларгин (лантус).

Препараты инсулинов животного происхождения (свиной, говяжий) в настоящее время не применяются.

По длительности действия применяемые препараты инсулина подразделяются на препараты ультракороткого, короткого и пролонгированного действия (средней продолжительности и длительного действия).

Препараты инсулинов, применяемые для лечения сахарного диабета, представлены в табл. 89.15.

В табл. 89.16 представлена ориентировочная суточная потребность в инсулине при сахарном диабете 1 типа. Она, конечно, зависит от продолжительности, особенностей течения сахарного диабета и клинической ситуации. Приведенные данные позволяют сориентироваться в первоначальной суточной дозе инсулина.

В основе современной стратегии инсулинотерапии лежит воспроизведение ритма секреции инсулина β-клетками островков Лангерганса здорового человека. Известно, что в норме инсулин секретируется непосредственно в воротную вену постоянно со скоростью около 1 ЕД/ч, наряду с этим в ответ на каждый прием пищи и связанную с этим прандиальную гликемию выбрасывается в кровь дополнительное количество инсулина — 1-2 ЕД на 1 ХЕ (каждые 12 г углеводов). Такой ритм

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 89.15. Препараты инсулинов для лечения сахарного диабета

Группа препаратов инсулина	Торговое наименование	Начало действия (мин/ч)	Пик действия (ч)	Длительность действия (ч)	Путь введения
Короткого действия	Моноинсулин ЧР Актрапид НМ Хумулин регуляр (р) Генсулин регуляр (р) Инсуман Рапид	30 мин	1-3	6-8	п/к или в/в
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Лизпро (Хумалог) Аспарт (НовоРапид) Глулизин (Апидра)	10-20 мин	0,5-1	3-4	п/к или в/в
Средней длительности действия	Протамин ЧР Протафан НМ Хумулин Н (НПХ) Генсулин Н Инсуман Базал	1-2 ч	6-7	12-24	п/к
Длительного действия беспиковые (аналоги инсулина человека)	Лантус (Гларгин) Левемир (Детемир)	60 мин 1-2 ч	-	24-29 до 24	п/к п/к
Комбинированные препараты	Микстард НМ 30	Как инсулин короткого действия и НПХ (в смеси действуют раздельно)			п/к
	НовоМикс 30	Как растворимый инсулин аспарт и протаминированный инсулин аспарт (действуют раздельно)			

секреции инсулина получил название базисно-болюсной секреции.

Таким образом, за сутки у здорового человека β-клетки вырабатывают около 30-60 ЕД инсулина (т. е. приблизительно от 0,6 до 1,0 ЕД/кг массы тела). Эта секреция подразделяется на базисную (базальную, постоянную, не зависящую от пищи) — 1,0 ЕД/ч (24 ЕД в сутки) и болюсную (пищевую, в ответ на прием пищи) — 1-2 ЕД на каждые 12 г углеводов. Необходимо отметить, что потребность в инсулине выше утром, чувствительность к нему возрастает вечером, и это обстоятельство учитывается при распределении доз инсулина короткого действия в течение дня.

Возможности современной инсулинотерапии позволяют имитировать нормальный ритм секреции инсулина у пациента с сахарным диабетом с помощью препаратов инсулина различной длительности действия. Введение инсулина длительного действия воспроизводит базисную (фоновую) секрецию инсулина, введение инсулина короткого или ультракороткого действия перед основными приемами пищи (перед завтраком, обедом, ужином) воспроизводит болюсную (прандиальную) секрецию инсулина. Такой метод лечения инсулином получил название базис-болюсной инсулинотерапии.

Режимы инсулинотерапии

В настоящее время существует 2 вида (режима) инсулинотерапии: традиционная и интенсифицированная.

Эти режимы И. И. Дедов и М. В. Шестакова (2011) описывают следующим образом:

- традиционная инсулинотерапия включает фиксированное по времени и дозам, обычно двукратное введение инсулина короткой и средней длительности действия и фиксированную по времени приема и количеству углеводов диету. Таким образом, при традиционной инсулинотерапии отсутствует возможность гибкой и адекватной адаптации дозы вводимого инсулина к уровню гликемии. Сегодня доказано, что традиционная инсулинотерапия часто не обеспечивает удовлетворительную компенсацию сахарного диабета;
- интенсифицированная инсулинотерапия имитирует нормальный ритм секреции инсулина β-клетками островков Лангерганса здорового

Таблица 89.16. Среднесуточная потребность в инсулине при СД 1 типа

Период течения СД	Суточная потребность в инсулине, ЕД/кг массы тела
Манифестация (дебют) сахарного диабета	0,5-0,6
«Медовый месяц»	<0,4
Длительное течение сахарного диабета	0,7-0,8
Декомпенсация (кетоацидоз)	1,0-1,5
Препубертатный период	0,6-1,0
Пубертат	1,0-2,0
Беременность (2 и 3 триместры)	0,6-1,0
Беременность (1 триместр)	0,5-0,7
Диабетическая нефропатия со снижением функции почек	0,3-0,7
Присоединение интеркуррентных заболеваний	0,9-1,0

человека и включает в себя следующие основные положения:

а) базисно-болюсный принцип инсулинотерапии, при этом базальный (базисный; фоновый) уровень инсулина в крови обеспечивается введением инсулина средней длительности 2 раза в сутки (перед завтраком и вечером в 22 часа) или инсулином длительного (суточного) действия в 22 часа; болюсная (пиковая) концентрация инсулина создается введением инсулина короткого или ультракороткого действия перед каждым приемом пищи (перед завтраком, обедом, ужином);

б) планируемое количество углеводов во время каждого приема пищи с соответствующей коррекцией дозы вводимого перед едой короткого или ультракороткого инсулина, т. е. либерализованная (свободная) диета. Однако не стоит злоупотреблять либерализованной диетой, более целесообразно все-таки употреблять ежедневно близкое к постоянному количество углеводов, допуская либерализацию лишь в отдельных случаях;

в) тщательный контроль (мониторинг глюкозы в крови в течение суток);

г) обязательное обучение пациента.

В табл. 89.17 представлены схемы базис-болюсной терапии.

Разумеется, выбор той или другой схемы базис-болюсной инсулинотерапии весьма индивидуален и зависит от показателей суточного мониторинга гликемии пациента, в определенной мере от характера работы, ритма суточной активности пациента.

Наиболее часто применяемыми схемами базис-болюсной инсулинотерапии являются:

- инсулин короткого (или ультракороткого) действия перед завтраком, обедом, ужином и инсулин длительного действия (лучше беспиковый аналог длительного действия) перед сном (обычно в 22 часа);
- инсулин средней длительности перед завтраком и в 22 часа, инсулин короткого (или ультра-

Таблица 89.17. Схемы базис-болюсной инсулинотерапии (И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2011)

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
ИКД	ИКД	ИКД	ИСД
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД + ИСД	–
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД	ИСД
ИКД + ИСД	ИКД + ИСД	ИКД	ИСД
ИКД	ИКД	ИКД	ИДД
ИКД + ИСД	ИКД	ИКД + ИСД	ИСД
ИКД + ИДД	ИКД	ИКД	–
ИКД	ИКД	ИКД + ИДД	–
ИКД + ИДД	ИКД	ИКД	ИДД
ИДД	ИКД + ИДД	ИКД	

Примечание: ИКД — инсулин короткого действия (или аналог инсулина ультракороткого действия); ИСД — инсулин средней длительности действия; ИДД — аналог инсулина длительного действия.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

короткого) действия перед завтраком, обедом и ужином.

При вечернем введении инсулина длительного действия всегда следует помнить о возможности развития ночной гипогликемии.

В схемы базис-болюсной инсулинотерапии могут вноситься индивидуальные изменения: могут быть пропущены инъекции короткого инсулина перед обедом при пропуске обеда или включены дополнительные инъекции короткого инсулина при внеплановом, внеочередном приеме пищи.

Достоинства и недостатки интенсивной инсулинотерапии представлены в табл. 89.18.

В настоящее время в лечении пациентов СД 1 типа преимущественно применяется режим интенсифицированной инсулинотерапии. С учетом вышеизложенного можно сформулировать следующие современные принципы инсулинотерапии (С. Б. Шустов и соавт., 2011, с доп.):

- максимальная аналогия (имитация) с нормальной физиологической секрецией инсулина (т.е. использование принципа базис-болюсной инсулинотерапии);
- использование режима многократных инъекций инсулина в сочетании с регулярным многократным самоконтролем гликемии (натощак, перед каждым приемом пищи, иногда через 2 часа после еды, перед сном, иногда в 3 часа ночи при подозрении на ночную гипогликемию) — т.е. интенсифицированной инсулинотерапии;
- учет индивидуальных особенностей пациента, режима его труда при выборе оптимального режима инсулинотерапии;
- использование только генно-инженерных инсулинов человека или аналогов человеческого инсулина;
- коррекция дозы вводимого инсулина только на основе результатов ежедневного контроля гликемии в течение суток;
- постепенное достижение состояния компенсации углеводного обмена (при отсутствии экстренных и неотложных ситуаций);
- использование современных средств введения инсулина (шприцы-ручки, инсулиновые помпы, качественные инсулиновые шприцы).

Расчет и распределение суточной дозы инсулина при базис-болюсной терапии СД 1 типа

Не существует раз и навсегда подобранной дозы инсулина, она может меняться, как и режим инсулинотерапии, в зависимости от индивидуальных особенностей жизни, режима пациента, сопутствующей патологии, особенностей питания.

Приводимые далее рекомендации являются ориентировочными и первоначальными, требующими последующей корректировки.

Приступая к назначению базисно-болюсной инсулинотерапии, следует вначале рассчитать необходимую суточную дозу инсулина. Для этого можно воспользоваться информацией, представленной в табл. 89.16. При этом у большинства пациентов с сахарным диабетом 1 типа начальная суточная доза в первый год заболевания составляет около 0,5-0,6 ЕД/кг массы тела, а в следующие 5 лет доза инсулина увеличивается до 0,7-0,8 ЕД/кг массы тела.

Рассчитанная необходимая суточная доза инсулина далее распределяется между базисным инсулином и болюсным инсулином следующим образом:

- базисный инсулин (т.е. продленного действия инсулин) — 1/3 от всей суточной дозы инсулина,

Таблица 89.18. Преимущества и недостатки интенсивной инсулинотерапии (И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, 2000)

Преимущества интенсивной инсулинотерапии	Недостатки интенсивной инсулинотерапии
Наиболее эффективная компенсация гликемии и, следовательно, СД	Необходим постоянный самоконтроль гликемии, иногда до 5-6 раз в день: натощак, перед каждым приемом пищи, перед сном, иногда в 3 часа ночи
Доза инсулина определяется самим пациентом на основании текущего уровня гликемии	Обучение, требующее больших дополнительных затрат со стороны медперсонала и пациента, который вынужден в корне менять образ жизни
Гибкий распорядок дня: приемы пищи, набор продуктов, физическая активность, суточный ритм изменяются по усмотрению самого пациента	Даже при точной инсулинотерапии нередко возникают гипогликемии легкой степени
Наиболее эффективное предупреждение поздних осложнений СД – риск развития поздних осложнений при компенсации СД уменьшается на 50-70%	



Рис. 89.1. Пример расчета и распределения суточной дозы инсулина при проведении базис-болюсной инсулинотерапии с использованием одной инъекции продленного инсулина.

- болюсный инсулин (т. е. инсулин короткого или ультракороткого действия, вводимый перед завтраком, обедом и ужином) — 2/3 от всей суточной дозы инсулина.

Теперь необходимо произвести распределение на 3 инъекции рассчитанной дозы инсулина болюсного (короткого действия). Это можно сделать таким образом: 40% всей дозы болюсного инсулина ввести перед завтраком, по 30% — перед обедом и ужином. Соответственно рассчитанной дозе болюсного (короткодействующего) инсулина можно рассчитать и количество ХЕ на завтрак, обед, ужин, исходя из того, что для усвоения 1 ХЕ требуется в среднем около 2 ЕД инсулина.

Рассчитанная доза базисного (продленного) инсулина может быть введена в виде длительно действующего инсулина в 22 часа. Если необходимо введение инсулина средней длительности вечером и утром (перед завтраком), то всю дозу базисного инсулина распределяют так: 1/3 дозы — вечером, 2/3 дозы — утром.

На рис. 89.1 показан пример базис-болюсной инсулинотерапии (расчет и распределение суточной дозы инсулина).

Приводим еще один *пример распределения суточной дозы инсулина* при базисно-болюсной инсулинотерапии с использованием двух инъекций инсулина средней длительности и болюсных инъекций короткого инсулина перед завтраком, обедом, ужином:

- пациент весит 72 кг, суточная доза инсулина = 0,5 ЕД × 72 = 36 ЕД;
- доза инсулина средней длительности действия составляет 1/3 от всей суточной дозы инсулина, т. е. 1/3 × 36 = 12 ЕД;
- доза инсулина короткого действия составляет 2/3 от всей суточной дозы инсулина, т. е. 2/3 × 36 = 24 ЕД;
- распределение болюсного (короткодействующего) инсулина:
 — перед завтраком 40%, т. е. ≈ 10 ЕД;
 — перед обедом 30%, т. е. ≈ 7 ЕД;
 — перед ужином 30%, т. е. ≈ 7 ЕД;
- суточная доза инсулина средней длительности действия 12 ЕД распределяется следующим образом:
 — 2/3 перед завтраком, т. е. 2/3 × 12 = 8 ЕД;
 — 1/3 перед сном, т. е. 1/3 × 12 = 4 ЕД;
- итак, пациенту инсулин будет введен следующим образом:
 — перед завтраком — 10 ЕД инсулина короткого действия и 8 ЕД инсулина средней длительности;
 — перед обедом — 7 ЕД инсулина короткого действия;
 — перед ужином — 7 ЕД инсулина короткого действия;
 — перед сном (в 22 часа) — 4 ЕД инсулина средней длительности.

Распределение болюсного (короткодействующего) инсулина в течение суток можно производить также с учетом количества углеводов в ХЕ, планируемых на завтрак, обед, ужин. При этом можно исходить из следующих соотношений: перед завтраком инсулин короткого или ультракороткого действия вводится в количестве 1,5-2 ЕД на 1 ХЕ, перед обедом 0,8-1,2 ЕД на 1 ХЕ, перед ужином 1,0-1,5 ЕД на 1 ХЕ.

Большинство пациентов СД 1 типа достигают компенсации при введении болюсного инсулина короткого действия перед завтраком, обедом, ужином и инсулина продленного действия перед сном (в 22-23 часа). Но иногда одна инъекция пролонгированного инсулина не обеспечивает его базисное действие на протяжении суток. При неадекватной компенсации СД на фоне такого режима инсулинотерапии добавляется вторая инъекция инсулина средней длительности перед завтраком.

Как уже указывалось, интенсифицированная инсулинотерапия требует многократного определения гликемии в течение суток. Для оценки адекватности дозы инсулина короткого или ультракороткого действия, вводимого перед едой, необходимо измерять гликемию через 2 часа после еды или перед следующим приемом пищи. Измерение гликемии перед ужином позволяет оценить, насколько оптимальна доза короткого инсулина перед обедом или инсулина средней длительности перед завтраком. Уровень глюкозы в крови перед

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

сном отражает адекватность дозы короткого инсулина перед ужином. Уровень гликемии в ночное время и натощак отражает адекватность вечерней дозы продленного инсулина. Соответственно данным суточного мониторирования гликемии проводится коррекция (титрование) доз инсулина.

Полезно также отметить, что 1 ЕД инсулина снижает уровень гликемии приблизительно на 2,2 ммоль/л. Это важно при расчете дозы короткого инсулина перед очередным приемом пищи, но при этом определение гликемии показало высокий уровень глюкозы по сравнению с целевым. В этой ситуации доза инсулина перед едой (короткого действия) будет складываться из двух доз: дозы, рассчитанной на то количество ХЕ, которое пациент собирается съесть (пищевой болюс инсулина), и дозы инсулина для снижения исходно повышенного уровня глюкозы до целевого, если это необходимо (коррекционный болюс инсулина).

Пример. Уровень глюкозы в крови у пациента перед обедом 13,1 ммоль/л, планируется съесть в обед 6 ХЕ, на 1 ХЕ в обед требуется 1,2 ЕД инсулина. 1 ЕД инсулина снижает уровень глюкозы крови на 2,2 ммоль/л, целевой уровень гликемии 6,5 ммоль/л. Следовательно, на снижение уровня глюкозы крови до целевого уровня 6,5 ммоль/л потребуется (13,3-6,5):2,2=3,3 ЕД инсулина.

Общая доза инсулина будет равна 7,2 ЕД + 3,3 ЕД (округленно 10 ЕД).

При интенсифицированной инсулинотерапии коррекция дозы инсулина болюсного (перед каждым приемом пищи) или базисного инсулина при недостижении компенсации всегда производится с учетом показателей гликемии перед едой, через 2 часа после еды, утром натощак, перед сном. Увеличение доз инсулина производится постепенно (при отсутствии экстренной ситуации) и обычно приблизительно на 10% для соответствующего инсулина. Если необходимо, в последующие дни производится дальнейшее титрование дозы.

Больных с впервые выявленным диабетом 1 типа обычно лечат вначале инъекциями инсулина короткого действия, которые делают перед завтраком, обедом, ужином и перед сном (в 22-23 часа), иногда даже и рано утром (в 5-30 — 6 часов) с целью коррекции натощаковой гипергликемии. Как указывалось ранее, обычно вначале суточная доза составляет 0,5 ЕД на 1 кг массы тела, но нередко на первых этапах лечения суточную дозу инсулина уменьшают во избежание гипогликемии. В первые дни на ночь (перед сном) вводят обычно малую дозу инсулина 2-4 ЕД, в последующем под контролем гликемии доза инсулина при необходимости увеличивается на 4-8 ЕД в сутки, о распределении доз инсулина в течение дня говорилось ранее. Ночная доза инсулина и ранняя утренняя доза (если раннее утреннее введение необходимо) обычно не превышает 6 ЕД. После достижения компенсации углеводного обмена пациента переводят на интенсифицированную базисно-болюсную терапию.

Традиционная инсулиновая терапия, как указывалось ранее, предполагает две инъекции смеси продленного инсулина средней длительности и короткого инсулина — перед завтраком и ужином, при этом на утреннюю инъекцию приходится около 60% всей суточной дозы инсулина, доза продленного инсулина составляет около 2/3 всей суточной дозы. Коррекция вечерней дозы продленного инсулина производится в зависимости от показателей натощаковой гликемии, утренняя доза продленного инсулина титруется с учетом гликемии перед ужином. Утренняя доза короткого инсулина меняется в зависимости от гликемии через 2 часа после завтрака, вечерняя (т. е. доза инсулина короткого действия перед ужином) — в зависимости от гликемии перед сном.

Традиционную инсулиновую терапию удобно осуществлять с помощью комбинированных препаратов — премиксов (готовых смесей), в которых смешивание инсулина короткого и продленного действия производится в производственных условиях.

Смешивание инсулинов производится в различных соотношениях:

- 10% инсулина короткого действия и 90% — продленного (10/90);
- 20% короткого инсулина и 80% — продленного действия (20/80);
- 30% инсулина короткого действия и 70% — продленного (30/70);
- 40% инсулина короткого действия и 60% — продленного (40/60).

После того как подобраны дозы инсулина короткого действия и инсулина продленного действия, можно выбрать соответствующий комбинированный инсулин премикс, что позволит уменьшить количество инъекций. Наиболее часто применяются микстард НМ 30 (содержит 30% инсулина короткого действия и 70% инсулина средней длительности НПХ — в смеси они действуют раздельно) и НовоМикс 30 (содержит 30% растворимого инсулина аспарт ультракороткого действия и 70% протаминированного инсулина аспарта средней длительности; компоненты смеси действуют раздельно).

Обязательным условием традиционной инсулинотерапии является строго фиксированная диета и стандартный режим питания. Традиционная

инсулинотерапия не позволяет адекватно компенсировать сахарный диабет. Однако мы сочли необходимым обсудить традиционную инсулинотерапию, потому что есть категории пациентов, которым ее приходится проводить:

- лица преклонного, старческого возраста, особенно с выраженными явлениями дисциркуляторной энцефалопатии;
- необходимость постороннего ухода при резко ограниченных возможностях самообслуживания пациента;
- невозможность выполнения инъекций инсулина самим пациентом (например, резкое снижение зрения или полная слепота), инъекции выполняются обученными родственниками или приходящей медицинской сестрой;
- отсутствие возможности осуществлять частый контроль гликемии в течение суток;
- пациенты, категорически отказывающиеся от интенсифицированной инсулинотерапии.

Основные причины утренней натощаковой гипергликемии

Как при интенсифицированной, так и при традиционной инсулинотерапии может иметь место высокое содержание глюкозы в крови у пациентов рано утром натощак.

Основными причинами натощаковой гипергликемии и методами ее коррекции являются следующие:

- неправильный расчет суточной дозы инсулина и неверный выбор режима инсулинотерапии;
- недостаточная доза вечернего инсулина продленного действия, вводимого перед ужином или непосредственно перед сном. В этой ситуации следует увеличивать дозу продленного инсулина, вводимого вечером или перед сном, путем титрации до достижения необходимых значений натощаковой утренней гликемии;
- феномен Сомоджи — постгипогликемическая гипергликемия, своего рода компенсаторная реакция в ответ на длительную (иногда хроническую) передозировку инсулина, в том числе инсулина продленного действия, вводимого перед ужином или сном. Утренняя натощаковая гипергликемия может быть проявлением феномена Сомоджи. В этом случае следует уменьшить суточную дозу инсулина, в том числе и продленного инсулина, вводимого перед ужином или перед сном. Необходимо проводить мониторинг гликемии в течение суток, в том числе в 3 часа ночи, а также неоднократно днем;
- феномен «утренней зари» — гипергликемия натощак (обычно более 11,1 ммоль/л), обусловленная индивидуально высокой, в соответствии с суточным ритмом, секрецией контринсулярных гормонов (кортизола, катехоламинов) в ранние утренние часы (при этом не было ночной гипогликемии) и, возможно, постепенным уменьшением эффективности действия вечерней дозы продленного инсулина. В этой ситуации можно перенести вечернюю инъекцию продленного инсулина на более позднее время. Если это не уменьшит утреннюю натощаковую гипергликемию, следует постепенно увеличивать вечернюю дозу инсулина продленного действия под контролем гликемии в 3 часа ночи (во избежание гипогликемии) и утром натощак.

Препараты инсулина

В настоящее время для лечения сахарного диабета применяются только генно-инженерный инсулин человека и аналоги человеческого инсулина (см. выше).

Все современные препараты инсулина имеют нейтральную реакцию, за исключением гларгина, реакция которого слабокислая. По продолжительности действия препараты инсулинов подразделяются на инсулины короткого и ультракороткого действия, средней продолжительности и длительного действия (см. препараты инсулина в табл. 89.15). Инсулины средней продолжительности выпускаются в виде суспензий и вводятся подкожно, реже — внутримышечно. Для удлинения действия инсулина его сорбируют на нейтральном протамине Хагедорна (НПХ-инсулин), что замедляет всасывание подкожно введенного инсулина. Протамин Хагедорна — белок, полученный из рыбьих молок. НПХ-инсулин можно стабильно смешивать с инсулином короткого действия, при этом скорость абсорбции инсулинов из места введения и продолжительность действия не изменяются, остаются такими же, как и при раздельном введении.

В настоящее время созданы аналоги человеческого инсулина длительного действия.

Современные человеческие инсулины выпускаются в виде раствора (инсулины короткого и ультракороткого действия, аналоги инсулина длительного действия лантус-гларгин, левемир-детемир) или суспензии (инсулины средней длительности действия — протафан НМ, протамин ЧС, хумулин НПХ, инсуман базал) с содержанием в 1 мл 100 ЕД.

Препараты инсулинов короткого действия (моноинсулин ЧР, актрапид НМ, хумулин Р-регуляр, биосулин Р) вводятся подкожно, реже — внутримышечно, внутривенно. Они применяются в

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

составе интенсифицированной и традиционной инсулинотерапии, для лечения кетоацидоза и гипергликемических прекоматозных и коматозных состояний (кетоацидотическая, гиперосмолярная, гиперлактацидемическая прекома и кома).

Однако инсулины короткого действия имеют некоторые недостатки, которые могут затруднять достижение оптимального гликемического контроля у некоторых пациентов:

- невозможность при подкожном введении максимально моделировать физиологическую секрецию инсулина β-клетками у здоровых людей в связи с отсроченным началом действия (лишь через 30 минут, иногда даже позже) и длительностью действия — до 6-8 часов после инъекции (такая продолжительность не только устраняет постпрандиальную гипергликемию, но может создать опасность развития гипогликемии в промежутке времени до следующего приема пищи);
- зависимость скорости всасывания и длительности действия инсулина от места инъекции, температуры кожи в месте инъекции, мышечной активности (об этих особенностях сказано далее).

Человеческие инсулины короткого действия и его аналоги легко образуют фибриллы. В связи с этим в препараты инсулина добавляют цинк и фенольный консервант, эти вещества способствуют образованию стабильных гексамеров инсулина. Однако всасываться и поступать в кровь могут только мономеры. После подкожной инъекции обычного инсулина гексамеры медленно диссоциируют до димеров и далее до мономеров, которые поступают в кровь. Указанные обстоятельства обусловливают особенности инсулина короткого действия.

Аналоги инсулина ультракороткого действия

Генно-инженерными аналогами инсулина называются препараты, произведенные генно-инженерным методом, в которых молекула инсулина изменена, что приводит к появлению определенных новых свойств инсулина.

К аналогам инсулина ультракороткого действия относятся три препарата: инсулин-аспарт (новорапид), инсулин лизпро (хумалог), глулизин (апидра).

Инсулин Аспарт (НовоРапид) — аналог инсулина ультракороткого действия, в котором аминокислота пролин в положении 28 β-цепи молекулы инсулина заменена на аспарагиновую кислоту.

Инсулин Аспарт представляет собой прозрачный бесцветный раствор для подкожного и внутривенного введения, выпускается в следующих формах:

- НовоРапид Пенфилл — раствор для инъекций 100 ЕД/мл в виде картриджей по 3 мл для шприц-ручки;
- НовоРапид ФлексПен — раствор для инъекций 100 ЕД/мл в виде шприц-ручки по 3 мл.

Инсулин Лизпро (Хумалог) — аналог инсулина ультракороткого действия, в котором природная последовательность аминокислот пролина и лизина в положениях 28 и 29 β-цепи инсулиновой молекулы заменены на обратную (т. е. аминокислоты пролин и лизин переставлены местами).

Инсулин Лизпро (хумалог) — выпускается в виде раствора для подкожных и внутривенных инъекций 100 ЕД/мл в картриджах по 1,5 и 3 мл для шприц-ручек и во флаконах по 10 мл.

Инсулин Глулизин (Апидра, Солостар) — аналог инсулина ультракороткого действия, в котором произведена замена аспарагина на лизин в 3-м положении β-цепи и лизина на глутамин в 29-м положении β-цепи молекулы инсулина человека.

Инсулин Глулизин (апидра) выпускается в виде раствора для подкожных и внутривенных инъекций 100 ЕД/мл в картриджах по 3 мл для шприц-ручки и во флаконах по 10 мл.

Характерные особенности действия и преимущества инсулиновых аналогов ультракороткого действия по сравнению с инсулинами короткого действия

Ранее мы указывали на особенности препаратов инсулина короткого действия, которые в определенной степени можно считать их недостатками:

- неполное соответствие ритму инсулиновой секреции у здорового человека в ответ на прием пищи;
- необходимость введения за 35-40 минут до еды в связи с тем, что именно через такой промежуток времени после подкожного введения начинается действие инсулина короткого действия;
- риск гипогликемии в постпрандиальном периоде в связи с наступлением максимума действия через 1-3 часа (т. е. уже после приема пищи) и длительным периодом действия (до 6-8 часов);
- несовпадение пика действия инсулина с пиком постпрандиальной гипергликемии;
- возможность гипогликемии ночью при вечернем введении в связи с длительностью действия до 8 часов;
- необходимость введения только под кожу живота, при введении в другие места скорость абсорбции инсулина замедляется.

Аналоги инсулина ультракороткого действия имеют следующие характерные особенности и

преимущества по сравнению с инсулинами короткого действия:

- изменение молекулы инсулина (замена аминокислот) приводит к тому, что после подкожного введения нарушается образование гексамеров и аналоги инсулина быстро всасываются в виде мономеров и поступают в кровь;
- начало действия ультракоротких инсулинов наступает уже после введения, максимальный эффект — через 1-2 часа (по некоторым данным, через 0,5-1 ч), продолжительность действия около 3-4 часов;
- более адекватно имитируют физиологическую постпрандиальную секрецию инсулина и, следовательно, снижают частоту эпизодов гипогликемии как в постпрандиальном периоде, так и ночных в связи с быстрым началом и непродолжительным действием (Maxeiner S. и соавт., 2006; Hermansen A. и соавт., 2004);
- быстрее снижают случайную гипергликемию;
- мономерная форма аналогов инсулина ультракороткого действия позволяет вводить их в любой участок подкожно-жировой клетчатки (а не только в области передней брюшной стенки), абсорбция происходит практически одинаково, однако все же предпочтение следует отдавать введению в подкожную клетчатку передней брюшной стенки;
- аналоги инсулина ультракороткого действия лучше снижают подъемы гликемии после приема пищи;
- аналоги инсулина ультракороткого действия можно вводить непосредственно перед, во время или сразу после приема пищи.

В рандомизированном исследовании Danne T. и соавт. (2003) были сопоставлены результаты пре- и постпрандиального введения инсулина Аспарт у детей и подростков. Не обнаружено ухудшения контроля гликемии или увеличения частоты гипогликемий при постпрандиальных инъекциях препарата по сравнению с препрандиальными. Однако в исследовании Schernthaner G. и соавт. (2004) установлено, что у взрослых пациентов с СД 1 типа применение инсулина Лизпро (хумалог) после еды сопровождалось ухудшением гликемического контроля по сравнению с введением препарата до еды. Авторы сделали заключение, что инсулин Лизпро предпочтительно все же вводить перед едой или во время еды.

Аналоги инсулина длительного действия

Инсулины длительного действия применяются в качестве базальных инсулинов. И. И. Дедов и М. В. Шестакова (2011) приводят характеристики, которым должен соответствовать препарат идеального базального инсулина:

- длительность действия не менее 24 часов и возможность обеспечения потребности в базальном инсулине лишь однократной инъекцией;
- беспиковый профиль действия инсулина, т. е. создание «плоской волны» (постоянной концентрации инсулина в плазме крови), что по сути воспроизводит физиологический профиль действия базального инсулина здорового человека;
- минимум межиндивидуальных и внутрииндивидуальных различий у одного и того же пациента, что обеспечивает предсказуемость действия;
- растворимость препарата базального инсулина и, следовательно, отсутствие необходимости перемешивать препарат перед инъекцией;
- хорошая биодоступность на протяжении всего периода всасывания из места инъекции;
- достижение с помощью препарата базального инсулина целевого уровня HbA1c с наименьшим количеством эпизодов гипогликемий.

Критериям идеального базального препарата инсулина существующие препараты инсулина длительного действия (неаналоговые инсулины) не соответствуют в полной мере, так как:

- вечерняя инъекция в дозе, необходимой для достижения оптимальной натощаковой гликемии, может вызвать гипогликемию ночью;
- не создается ровная, плавная, постоянная концентрация инсулина в крови, аналогичная физиологической секреции инсулина;
- лекарственные формы препарата базального инсулина в виде суспензии имеют высокую индивидуальную вариабельность скорости абсорбции из места введения.

В настоящее время принято считать, что аналоги инсулинов длительного действия в определенной мере близки (или почти близки) к идеальным базальным инсулинам.

Аналогами инсулина длительного действия являются инсулин гларгин (лантус) и детемир (левемир).

Инсулин гларгин (лантус) — первый аналог инсулина длительного действия, в молекуле которого аспарагин заменен на глицин в положении 21 А-цепи и добавлены две молекулы аргинина в положении 30 β-цепи.

Инсулин гларгин (лантус) представляет собой чистый прозрачный раствор для подкожного введения по 100 ЕД/мл, выпускается в картриджах по 3 мл и шприц-ручках ОптиСет и СолоСтар и во флаконах по 10 мл. Препарат имеет pH 4,0, т. е. слабокислую среду. После введения в подкожную

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

клетчатку кислая реакция раствора нейтрализуется, что приводит к образованию преципитатов с последующей медленной диссоциацией гексамеров гларгина из преципитатов до мономеров и всасыванию в кровь.

Медленная абсорбция инсулина гларгина (лантуса) из подкожной клетчатки в месте инъекции приводит к длительному беспиковому действию препарата в течение 24 часов с постоянной концентрацией в крови. Таким образом, инсулин гларгин копирует секрецию базального инсулина β-клеткой здорового человека. Препарат вводится 1 раз в сутки всегда в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеча или бедра. Начало действия препарата — в среднем через 1 час (у некоторых пациентов через 2 часа), пик действия отсутствует, продолжительность действия 24 часа.

Особенности действия лантуса обусловливают значительно меньший риск ночных гипогликемий по сравнению с другими инсулинами продленного действия (протафаном НМ, хумулином НПХ и др.). Общее количество эпизодов гипогликемий значительно меньше по сравнению с инсулином НПХ (М. В. Шестакова и соавт., 2009).

В настоящее время выполнено большое количество исследований с позиций доказательной медицины, установивших, что при однократном подкожном введении инсулин гларгин (лантус) обеспечивает оптимальный базальный гликемический контроль при базисно-болюсной терапии СД 1 типа. В отношении достижения целевых значений гликемии (HbA1c<7%) гларгин (лантус) в составе базисно-болюсной терапии при однократном применении не менее, а нередко и более эффективен, чем инсулин хумулин НПХ одно- или двукратно для пациентов с СД 1 типа. Это доказательство прошло экспертизу Национального института здоровья и клинического искусства (NICE, 2002), который утвердил его использование для лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа.

В Национальном руководстве «Эндокринология» Российской Ассоциации эндокринологов (2012) приводятся несомненные преимущества инсулина гларгина (лантуса):

- он не менее эффективен, чем НПХ-инсулин при лучшем профиле безопасности;
- 24-часовой профиль действия делает его применение более удобным для пациента;
- для инсулина гларгина существует простой и понятный алгоритм титрации доз;
- при лечении инсулином гларгином повышается удовлетворенность лечением и улучшается качество жизни.

Таблица 89.19. Титрование дозы инсулина гларгина (лантуса)

Среднее значение глюкозы плазмы натощак (ммоль/л) при самостоятельном измерении в течение предыдущих 2 дней	**Увеличение дозы гларгина (лантуса), ЕД**
10	8
7,8-10	6
6,7-8	4
5,6-6,7	2

И. И. Дедов и М. В. Шестакова (2011) приводят следующие принципы перевода пациентов, получавших, например, инсулин-НПХ, на лечение инсулином гларгином (лантусом):

- если пациент получает НПХ 1 раз в день, назначается начальная доза лантуса, равная суточной дозе инсулина НПХ;
- если пациент получает инсулин-НПХ 2 раза в сутки, назначается начальная доза лантуса, эквивалентная сниженной на 20-30% общей суточной дозе инсулина-НПХ;
- далее проводится титрация дозы лантуса (гларгина) еженедельно в соответствии с табл. 89.19.

Следует еще раз подчеркнуть, что достижение целевого гликемического контроля на гларгине (лантусе) сопровождается снижением количества ночных и симптоматических гипогликемий по сравнению с инсулином НПХ.

Инсулин гларгин (лантус) зарегистрирован для лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом и нуждающихся в инсулинотерапии — взрослых, подростков и детей старше 6 лет.

Инсулин детемир (левемир) — аналог инсулина длительного действия. По сравнению с инсулином человека в молекуле инсулина детемир отсутствует аминокислота в положении 30 β-цепи, а в положении 29 β-цепи к аминокислоте лизин присоединен остаток жирной кислоты, содержащей 14 углеродных атомов (миристиновой кислоты). Инсулин детемир (левемир) представляет собой прозрачный бесцветный раствор, в котором инсулин в присутствии цинка и фенола находится в состоянии гексамеров. После инъекции препарата образуется его депо в подкожной клетчатке. Как только детемир попадает в интерстициальную жидкость, формируются дигексамеры вследствие контакта между цепями жирных кислот молекул инсулина. Далее гексамеры распадаются на димеры и мономеры. Свободные мономеры инсулина

детемира быстро проникают в кровь и достигают тканей-мишеней.

Инсулин детемир медленно всасывается из подкожной клетчатки в месте введения, не имеет выраженного пика действия (создается постоянная концентрация препарата в крови), что уменьшает риск развития гипогликемий ночью и в промежутках между приемами пищи.

Детемир (левемир) имеет следующий профиль действия: начало действия через 1-2 часа, пик действия отсутствует, длительность действия до 24 часов в зависимости от дозы, что обеспечивает возможность одно- или двукратного введения в сутки.

Инсулин детемир выпускается в виде препарата левемир флекспен — шприц-ручки. Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора (100 ЕД в 1 мл) в одном картридже.

Левемир применяется в составе базисно-болюсной терапии.

Основная цель назначения левемира — имитация базальной секреции инсулина в норме, нормализация гликемии натощак. По сравнению с человеческим инсулином продленного действия (протафаном НМ, хумулином НПХ и др.), он обладает следующими значимыми преимуществами:

- продолжительность действия до 24 часов;
- лучший контроль гликемии (Blonde L. и соавт., 2006);
- снижение риска гипогликемий (Phils-Tsimkas A. и соавт., 2006);
- отсутствие или значительно меньшая прибавка массы тела.

Инсулин детемир (левемир) показан для лечения пациентов с СД 1 типа в составе базисно-болюсной терапии как базальный инсулин и для лечения пациентов с СД 2 типа, нуждающихся в инсулинотерапии. Препарат применяется для лечения взрослых пациентов, юношей, подростков и детей после 6-летнего возраста.

Левемир вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или плеча. Его следует вводить 1 или 2 раза в день, исходя из потребности пациента. При необходимости применения препарата 2 раза в день для оптимального контроля гликемии утренняя доза вводится перед завтраком, вечерняя — во время ужина либо перед сном.

Как уже указывалось, одной из важнейших особенностей левемира является меньшая прибавка массы тела или даже ее отсутствие в ходе лечения по сравнению с пациентами, получающими лечение инсулином НПХ. Существуют следующие объяснения этому факту:

- наличие в препарате липофильной миристиновой кислоты облегчает его проникновение через гематоэнцефалический барьер в гипоталамус и стимуляцию центров насыщения гипоталамуса;
- более выраженное действие инсулина левемира на уровне печени по сравнению с периферическим эффектом (в частности, это относится к меньшему периферическому липосинтетическому эффекту);
- меньший риск ночных гипогликемий уменьшает необходимость «перекусов» у пациентов, испытывающих страх гипогликемий.

В ряде проведенных долгосрочных исследований по изучению эффективности препарата левемир в составе базисно-болюсной терапии больных СД 1 типа показано, что показатели натощаковой гликемии были более оптимальными по сравнению с изофан-инсулином. Показатели HbA1c на фоне лечения левемиром были сравнимы с таковыми при лечении изофан-инсулином с более низким риском развития ночной гипогликемии.

Большой практический интерес представляют результаты международного многоцентрового открытого исследования длительностью 52 недели, в котором участвовали 347 пациентов с СД 1 типа (Thalange N. и соавт., 2009). Оценивалась эффективность и безопасность базис-болюсной терапии пациентов с СД 1 типа инсулинами левемир + новорапид и инсулином НПХ + новорапид. Получены следующие данные:

- риск развития тяжелых гипогликемий на базис-болюсной терапии левемир + новрапид в 4 раза меньше по сравнению с терапией инсулин НПХ + новорапид;
- уровень HbA1c в группах достоверно не различался;
- снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак было более выраженным в группах терапии левемир + новорапид по сравнению с группой терапии инсулин НПХ + новорапид.

Сделано заключение о том, что комбинация инсулинов левемир и новорапид (аналог инсулина продленного действия и аналог инсулина ультракороткого действия) является безопасной и эффективной комбинацией современных инсулинов для базисно-болюсной терапии.

Н. И. Дедов и М. В. Шестакова (2011) приводят следующие принципы перевода на терапию инсулином детемиром (левемиром):

- если пациент получает базальный инсулин (не аналоговый) 1 раз в сутки, можно сразу перевести на инсулин детемир (левемир) 1 раз в сутки в эквивалентной дозе;
- если пациент получает базальный (не аналоговый) инсулин 2 раза в сутки, можно перевести

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 89.20. Титрование дозы детемира (левемира)

Глюкоза плазмы натощак или перед ужином, ммоль/л	Увеличение дозы левемира, ЕД или %
5,0-6,5	Без изменений
6,5-10,0	2 ЕД или 10%
10,0-15,0	4 ЕД или 20%
>15,0	6 ЕД или 25%

Примечание: если целевые значения гликемии перед ужином не достигаются, рассмотреть возможность добавления второй инъекции детемира (левемира) утром, в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

на инсулин детемир (левемир) 2 раза в сутки или 1 раз в сутки в дозе, составляющей 80% от предшествующей;

- если инсулин детемир (левемир) назначается впервые, рекомендуется его назначить в дозе 0,2-0,5 ЕД/кг массы тела, обычно в вечернее время.

Титрование дозы детемира (левемира) показано в табл. 89.20.

Инсулин-деглудек (тресиба) — новый аналог инсулина сверхдлительного действия — рекомбинантный ацилированный DesB30-человеческий инсулин, к которому в положении LysB29 через [g]-L-глутаминовую кислоту присоединен остаток гексадекандиеновой жирной кислоты.

Инсулин-деглудек вводится подкожно 1 раз в день, длительность действия препарата превышает 24 часа, рекомендован для лечения СД 1 и 2 типа у взрослых пациентов. Может применяться в комбинации с прандиальным инсулином (в базисно-болюсном режиме), а также в комбинации с пероральными гипогликемизирующими препаратами. Инсулин-деглудек обеспечивает постепенное и стойкое снижение гликемии, риск развития гипогликемии низкий. Препарат разрешен для применения в ЕС и Японии.

Смеси ультракоротких аналогов инсулина и протаминированных аналогов инсулина

К комбинированным препаратам — смесям ультракоротких аналогов инсулина и протаминированных аналогов инсулина длительного действия относятся:

- двухфазный инсулин аспарт-НовоМикс 30;
- двухфазный инсулин — лизпро-Хумалог Микс 25 и Хумалог Микс 50.

В этих препаратах цифра указывает процентное содержание инсулина ультракороткого действия.

Профиль действия (начало, пик, длительность) такие же, как у аналогов ультракороткого действия и инсулинов НПХ, т. е. в смеси аналоги инсулина ультракороткого действия и протаминированные аналоги инсулина длительного действия действуют раздельно.

Двухфазный инсулин аспарт-НовоМикс 30 ФлексПен — представляет собой суспензию для подкожного введения 1 мл/100 ЕД. Состав препарата: 30% растворимого инсулина аспарт (аналог инсулина ультракороткого действия) и 70% кристаллического инсулина аспарт протамина (аналог инсулина с продленным действием). Препарат выпускается в шприц-ручке с картриджами по 3 мл.

Двухфазный инсулин лизпро-хумалог микс 25 и хумалог микс 50 — представляет собой суспензию для подкожного введения 1 мл/100 ЕД.

Состав препарата: 25 или 50% растворимого аналога инсулина ультракороткого действия инсулина лизпро (хумалога) и 75 или 50% инсулина лизпро протамина (т. е. аналога инсулина лизпро средней длительности действия). Препарат выпускается в шприцах-ручках с картриджами по 3 мл.

Двухфазные инсулины новомикс 30 и хумалог микс 25 или хумалог микс 75 вводятся подкожно непосредственно перед едой или во время еды 1-2 раза в день. Начало действия препаратов — уже через 10-15 мин., максимум действия — через 1 час (иногда через 2 часа) за счет аналогов инсулина ультракороткого действия. Следует помнить о втором пике действия через 6-7 часов после введения за счет протаминированного аналога инсулина. Длительность действия двухфазных инсулинов колеблется от 12-15 до 24 часов.

Двуфазный инсулин лизпро (хумалог Микс 25 или микс 50) и двухфазный инсулин аспарт (новомикс 30) чаще всего назначаются при СД 2 типа, когда развивается инсулинопотребность. Кроме того, они могут назначаться пациентам с СД 1 типа, находящимся на традиционной инсулинотерапии с двукратным введением инсулина, особенно при наличии постпрандиальной гипергликемии и ночных гипогликемий. Иногда двухфазные инсулины лизпро и аспарт применяются и в лечении СД 1 типа при интенсифицированной терапии (чаще перед ужином), при этом отменяется инъекция продленного инсулина перед сном. При СД 1 типа применение этих инсулинов также целесообразно при риске ночных гипогликемий. Однако все же следует отметить, что при СД 1 типа они применяются редко.

Возможные побочные эффекты инсулинотерапии

Гипогликемия

Гипогликемия — клинико-лабораторный синдром, развивающийся вследствие быстрого снижения содержания глюкозы в крови ниже 3,9 ммоль/л и проявляющийся симптомами энцефалоглюкопении в связи с дефицитом глюкозы и энергии в головном мозге. Американская диабетологическая ассоциация (2013, 2015) считает порогом для диагностики гипогликемии уровень глюкозы в крови ниже 3,9 ммоль/л независимо от наличия симптоматики.

Основными клиническими симптомами гипогликемии являются: внезапное появление чувства голода (иногда очень выраженное), потливость, ощущение внутреннего беспокойства, дрожание рук, подергивания остальной мускулатуры, судороги (это проявление весьма выраженной гипогликемии), нарушение способности к концентрации внимания, головная боль, боли в области сердца (обычно у пожилых пациентов с ИБС, следует помнить, что гипогликемия может провоцировать у таких пациентов развитие инфаркта миокарда), тахикардия, нарушение зрения (двоение в глазах, мелькание мушек перед глазами, снижение остроты зрения), онемение губ и языка, резко выраженная слабость, появление слуховых и зрительных галлюцинаций (при тяжелом течении гипогликемии), агрессивное и неадекватное поведение (при тяжелой гипогликемии). Следует отметить, что при выраженной гипогликемии поведение пациента может очень напоминать поведение пьяного человека или поведение при остром психозе. Неправильная интерпретация симптоматики в этом случае, неправильная диагностика приводит к неоказанию правильной и своевременной помощи и может ухудшить жизненный прогноз.

Клиническая симптоматика гипогликемии обусловлена недостаточным снабжением головного мозга глюкозой и развитием энергетического дефицита, а также компенсаторной активацией симпатоадреналовой системы и выбросом в кровь адреналина, глюкагона, обладающих контринсулярным эффектом.

Важно отметить, что у пациента с выраженной диабетической вегетативной нейропатией начальные проявления гипогликемии могут ощущаться слабо или даже вообще не восприниматься, что затрудняет своевременную диагностику гипогликемии.

Причины гипогликемии — это, как правило, передозировка инсулина, несвоевременный и недостаточный прием углеводов, интенсивная физическая нагрузка, прием алкоголя.

Гипогликемии могут быть проявлением хронической передозировки инсулина — феномена Сомоджи.

Клиническими признаками хронической передозировки инсулина — феномена Сомоджи являются:

- большая суточная потребность в инсулине (нередко в связи с выраженным нарушением режима питания и злоупотреблением углеводами, особенно легко всасывающимися);
- лабильное течение диабета (псевдолабильность);
- ощущение постоянного чувства голода и вследствие этого злоупотребление едой;
- прибавка массы тела или стабильная масса тела, несмотря на высокую глюкозурию, жажду;
- улучшение показателей углеводного обмена на фоне интеркуррентных инфекционно-воспалительных заболеваний (они сопровождаются увеличением потребности в инсулине, и на этот период по сути передозировка инсулина исчезает);
- ухудшение самочувствия при продолжающемся увеличении дозы инсулина;
- улучшение самочувствия при снижении дозы инсулина (это, кстати, может способствовать достижению компенсации сахарного диабета, так как уменьшается число эпизодов гипогликемии и, следовательно, постгипогликемической гипергликемии);
- большие колебания показателей гликемии в течение суток;
- эпизоды частых гипогликемий, особенно ночью, нередко эпизоды гипогликемий бывают скрытыми, неяркими;
- постгипогликемическая гипергликемия утром натощак;
- эквиваленты ночных гипогликемий в виде ухудшения сна, ночной потливости, кошмарных или гастрономических сновидений, беспокойства или даже судорог во сне, выраженных головных болей и ухудшения при пробуждении.

Детально гипогликемия описана в главе «Лечение острых осложнений сахарного диабета». Крайне тяжелым проявлением гипогликемии является гипогликемическая кома (см. далее).

Пациенты должны знать причины гипогликемии, ее основные симптомы. При появлении даже легких проявлений гипогликемии необходимо немедленно с помощью глюкометра определить уровень глюкозы в крови. При нетяжелой гипогликемии пациент может сам себе оказать помощь. Распознаванию гипогликемии и оказа-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 89.21. Количество глюкозы, которое надо принять для повышения уровня глюкозы в крови при гипогликемии

Масса тела, кг	Для повышения глюкозы крови на 2-3 ммоль/л	Для повышения глюкозы крови на 5-6 ммоль/л
10	1,5 г глюкозы	3 г глюкозы
20	3 г глюкозы	6 г глюкозы
30	4,5 г глюкозы	9 г глюкозы
40	6 г глюкозы	12 г глюкозы
50	7,5 г глюкозы	15 г глюкозы
60	9 г глюкозы	18 г глюкозы
70	10,5 г глюкозы	21 г глюкозы

нию помощи при ней должны быть обучены и родственники пациента.

При легком течении гипогликемии следует принять внутрь легко всасывающиеся углеводы (лучше в жидком, растворенном виде для быстрого всасывания) в количестве 2 ХЕ (20-24 г углеводов): 4 чайные ложки сахара в стакане кипяченой воды или чая, или 200 мл сладкого фруктового сока, или сладкого напитка, или 2 ст. л. меда, разведенного в теплой воде. 1 ХЕ повышает уровень глюкозы в крови приблизительно на 2,2 ммоль/л, 2 ХЕ — на 4 ммоль/л (т. е. чаще всего до нормального уровня глюкозы в крови). После того, как симптомы гипогликемии станут меньше, можно принять 1 ХЕ в виде хлеба (25-30 г) или сладкого печенья (1 шт.).

Существует методика купирования легкой гипогликемии путем приема внутрь таблеток глюкозы. Ее можно разжевать и проглотить, она начинает всасываться уже в 12-перстной кишке и через 15 минут легкая гипогликемия может купироваться (2 ХЕ=15 г глюкозы, т. е. 5 таблеток по 3 г).

Gryer P. E., Fisher J. N., Shamoon H. (1994) указывают, сколько граммов глюкозы надо съесть при гипогликемии, чтобы повысить уровень глюкозы крови на 2-3 ммоль/л или на 5-6 ммоль/л (табл. 89.21).

При тяжелой гипогликемии с потерей сознания оказание помощи производится так, как изложено в разделе «Лечение гипогликемической комы», т. е. внутривенно струйно вводится 60 мл 40% глюкозы, при необходимости (пациент не приходит в сознание) через 3-5 минут введение повторяют. Если пациент не приходит в сознание, налаживается внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы до появления сознания. Эффективным является внутримышечное введение глюкагона в количестве 1 мг (сознание восстанавливается через 10 минут).

Аллергические реакции на инсулин

В настоящее время аллергические реакции на инсулин наблюдаются редко, потому что применяются практически лишь генно-инженерные инсулины человека. В редких случаях (менее 0,1%) наблюдаются местные аллергические реакции в месте введения инсулина — кожный зуд, гиперемия кожи, припухлость. Иногда они обусловлены нарушениями техники введения инсулина. При последующих введениях эти реакции обычно исчезают. Для подтверждения диагноза аллергии к инсулину ставят кожные реакции с разведенным инсулином.

Общие аллергические реакции (отек Квинке, генерализованная крапивница) в ответ на генно-инженерные человеческие инсулины практически не встречаются. Если все-таки развивается генерализованная аллергическая реакция, проводится лечение глюкокортикоидными препаратами.

При местных аллергических реакциях на инсулин каждую следующую дозу делят и вводят в разные участки. Возможно применение антигистаминных препаратов. При выраженных упорных аллергических реакциях на инсулин проводится десенсибилизация к инсулину по специальным схемам.

Инсулинорезистентность, обусловленная появлением антител к инсулину

При лечении современными генно-инженерными человеческими инсулинами это бывает крайне редко. Диагноз этого осложнения инсулинотерапии ставится следующим образом:

- большая суточная доза инсулина, требующаяся для компенсации СД (при отсутствии феномена Сомоджи);
- наличие в крови высокого титра антител к инсулину.

Следует помнить, что инсулинорезистентность может быть обусловлена присоединением инфекционно-воспалительных заболеваний, сочетанием с другими эндокринными заболеваниями, при которых имеется гиперпродукция контринсулярных гормонов, сочетанием СД с другими аутоиммунными заболеваниями. Такая инсулинорезистентность обычно временная и исчезает при лечении названных сопутствующих заболеваний.

Для лечения истинной инсулинорезистентности, связанной с высокими титрами антител к инсулину, в настоящее время глюкокортикоидные и антигистаминные препараты не применяют.

Обсуждается возможность применения плазмафереза и замена применяемого препарата инсулина на другой.

Постинъекционные инсулиновые липодистрофии

Постинъекционные инсулиновые липодистрофии в настоящее время встречаются очень редко, потому что применяются генно-инженерные инсулины. Липодистрофии наблюдались при лечении животными и низкоочищенными инсулинами. Выделяют две формы липодистрофий: атрофическую (атрофия подкожной клетчатки в месте инъекции инсулина) и гипертрофическую (гипертрофия подкожной клетчатки в месте инъекции инсулина). Атрофическая форма липодистрофии обусловлена иммуновоспалительным процессом, гипертрофическая — местным анаболическим эффектом инсулина и избыточной травматизацией подкожной клетчатки в месте инъекции, обычно вследствие нарушения техники инъекции инсулина.

Для профилактики липодистрофии необходимо пользоваться высокоочищенными препаратами человеческих инсулинов, чередовать места инъекций, соблюдать технику инъекций. В места липодистрофий инсулин вводить нельзя, так как нарушается всасывание инсулина и его эффективность.

Инсулиновые отеки

Инсулиновые отеки — редкая форма осложнений инсулинотерапии. Причина инсулиновых отеков неясна: предполагается роль иммунологических механизмов и повышения реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах под влиянием инсулина. Обычно в последующем отеки исчезают самостоятельно, без применения диуретиков.

Иногда отеки (задержка жидкости) под влиянием инсулина могут вызывать набухание хрусталика, временную гиперметропию и затруднение чтения.

Основные рекомендации по технике инъекций инсулина

В ходе инсулинотерапии следует соблюдать следующие условия введения инсулина:

- перед введением инсулина проверить срок годности препарата и убедиться в правильности его хранения;
- вводить инсулины подкожно (не внутримышечно и не внутрикожно), причем инъекции инсулина короткого и аналогов инсулина ультракороткого действия делать в подкожную клетчатку живота (быстрое всасывание инсулина), инъекции инсулина длительного действия и средней длительности — в подкожную клетчатку бедер и ягодиц (медленное всасывание);
- соблюдать необходимый временной интервал между введением инсулина короткого и ультракороткого действия и приемом пищи.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российского эндокринологического научного центра (2017) приведены следующие рекомендации: инсулин короткого действия при близком к нормальному уровню гликемии вводится за 20-30 минут до приема пищи; аналог инсулина ультракороткого действия при близком к нормальному уровню гликемии вводится непосредственно перед едой; при повышенном уровне гликемии перед приемом пищи рекомендуется увеличить интервал времени от инъекции инсулина короткого действия или аналога инсулина ультракороткого действия до приема пищи;

- ежедневно менять места введения инсулина в пределах одной области для предупреждения липодистрофий;
- делать инъекции инсулина в подкожную клетчатку через широкую кожную складку под углом 45°, если толщина кожной складки превышает длину иглы — под углом 90°;
- инсулины продленного действия (суспензии) и готовые смеси инсулинов перед введением следует тщательно перемешать;
- вводить инсулин только комнатной температуры (тепло увеличивает скорость всасывания инсулина из места инъекции, холод — уменьшает). Флаконы с инсулином или шприц-ручки, которые используются для ежедневных инъекций, могут храниться при комнатной температуре в течение 1 месяца.

Средства для введения инсулина

В настоящее время существуют следующие устройства для введения инсулина:

- инсулиновые шприцы; желательно, чтобы цена деления инсулинового шприца была не более 1 ЕД, а для детей — даже 0,5 ЕД. В настоящее время инсулин выпускается во всем мире как во флаконах, так и в картриджах для шприц-ручек в концентрации 100 ЕД в 1 мл. В связи с этим для введения инсулина следует выбрать шприц с маркировкой 100 ЕД;
- шприц-ручки (полуавтоматические дозаторы инсулина), предварительно заполненные инсулином и со сменными инсулиновыми картриджами. Шприцы-ручки получили наибольшее распространение;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- инсулиновые помпы (помповая инсулинотерапия).

Помповая инсулинотерапия

Помповая инсулинотерапия — способ доставки инсулина в организм пациента в непрерывном режиме (постоянная подкожная инфузия инсулина) с помощью инсулиновой помпы.

Современные инсулиновые помпы представляют собой небольшое компактное устройство величиной с пейджер. В помпе имеется инфузионная система, представляющая собой резервуар, заполненный инсулином, и катетер, заканчивающийся канюлей. С помощью катетера и канюли (она вводится в подкожную клетчатку) резервуар с инсулином соединяется с подкожной клетчаткой.

Инсулиновый резервуар заполняется аналогом инсулина человека ультракороткого действия (или реже — человеческим инсулином короткого действии). Инсулиновая помпа вводит инсулин в двух режимах — болюсном и базисном, имитируя ритм секреции инсулина здорового человека. Современная инсулиновая помпа позволяет запрограммировать скорость введения инсулина в базальном режиме и даже регулировать скорость введения инсулина в разное время суток, а перед приемами пищи ввести прандиальный болюс инсулина, т. е. одномоментно необходимую дозу, исходя из количества углеводов, которое будет принято во время еды.

Инфузионная система для подачи инсулина меняется 1 раз в 3 дня.

Многие помпы снабжены особыми программами, которые рассчитывают необходимую дозу прандиального болюса в засисимости от результатов самоконтроля гликемии, углеводного коэффициента (количества инсулина, которое требуется на каждую съедаемую хлебную единицу), степени чувствительности к инсулину в разное время суток, целевого уровня гликемии.

Помпы последнего поколения имеют также устройство для непрерывного мониторирования содержания глюкозы в интерстициальной жидкости (до 288 значений гликемии в течение 72 часов) или совместимы с этим устройством. Помпы последнего поколения способны на основе данных непрерывного мониторирования гликемии изменять скорость введения инсулина в базальном режиме и даже прекращать его введение при гипогликемии. В помпах хранятся данные обо всех введенных дозах инсулина, гликемии, данные о длительности мониторирования гликемии за последние 1-6 месяцев.

В настоящее время помповая инсулинотерапия во всем мире считается доказанным эффективным методом лечения сахарного диабета 1 типа. Доказаны определенные преимущества помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом многократных инъекций инсулина в интенсифицированном режиме инсулинотерапии:

- быстрейшее достижение компенсации сахарного диабета;
- уменьшение частоты тяжелых гипогликемий;
- уменьшение амплитуды колебаний гликемии в течение суток;
- уменьшение риска гипогликемий во время физической нагрузки, во время физических упражнений можно отключить базисное введение инсулина;
- не отмечается увеличения массы тела.

В настоящее время сформулированы следующие **показания** к помповой инсулинотерапии:

- желание самого пациента;
- неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (HbA1c выше 7%; выраженная вариабельность гликемии; частые, нередко тяжелые гипогликемии, в том числе ночные; феномен «утренней зари»);
- выраженная вариабельность действия инсулина, вводимого подкожно с помощью шприц-ручки;
- планирование беременности, беременность, роды, послеродовый период;
- детский возраст.

Противопоказания к помповой инсулинотерапии:

- отсутствие желания и возможности у пациента адекватно и правильно контролировать показатели гликемии самостоятельно с частотой не менее 4 раз в сутки;
- отсутствие возможности или отказ пациента от обучения основным принципам интенсифицированной инсулинотерапии;
- наличие психического заболевания или тяжелой энцефалопатии со снижением интеллекта или других состояний, препятствующих обучению или приводящих к неадекватному обращению с инсулиновой помпой;
- значительное снижение зрения (например, вследствие диабетической ретинопатии, катаракты), что затрудняет чтение надписей и показателей на приборе;
- отсутствие подготовленных врачей для обучения пациента инсулинотерапии с помощью помпы, начала использования помпы и дальнейшего наблюдения за проведением пациентом помповой инсулинотерапии.

Как уже указывалось выше, препаратами выбора для помповой инсулинотерапии являются

аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия — инсулин лизпро (хумалог), инсулин аспарт (новорапид), инсулин глулизин (апидра). Рекомендуются следующие расчеты дозы инсулина при переходе на помповую инсулинотерапию.

Расчет скорости введения инсулина в базальном режиме

Общую суточную дозу инсулина, которую получал пациент до перехода на помповую инсулинотерапию, уменьшают на 20%, полученная величина принимается за начальную суточную дозу инсулина на помповой инсулинотерапии. 50% полученной суточной дозы будет вводиться помпой в базальном режиме, оставшиеся 50% — в болюсном режиме. Для расчета скорости введения инсулина в базальном режиме суточную дозу базального инсулина делят на 24 и получают начальную скорость введения базального инсулина в ЕД/час.

Например, суточная доза инсулина, которую получал пациент до перевода на помповую инсулинотерапию, 60 ЕД. Начальная суточная доза на инсулиновой помпе составит:

60 ЕД — (20% от 60 ЕД) = 60 — 12 = 48 ЕД.

Доза базального инсулина, вводимого с помощью помпы, составит 50% от 48 ЕД, т. е. 24 ЕД. Начальная скорость введения базального инсулина 24 ЕД: 24 ч = 1 ЕД/час. В последующем возможно изменение скорости введения базального инсулина с учетом суточного мониторирования гликемии. Изменение скорости введения инсулина в базальном режиме рекомендуется не более чем на 10% по сравнению с предыдущей скоростью.

Расчет дозы болюсного (прандиального) инсулина

В болюсном режиме вводится 50% суточной дозы инсулина для помповой терапии. В нашем примере это 24 ЕД (50% от 48 ЕД). Эта доза распределяется на болюсы перед основными приемами пищи (перед завтраком, обедом, ужином). Если пациент до перевода на инсулиновую помпу находился на интенсифицированной инсулиновой терапии, необходимо знать, сколько углеводов в ХЕ пациент съедает в сутки и какова величина углеводного коэффициента.

Углеводный коэффициент — это количество инсулина, которое требуется на 1 ХЕ. Углеводный коэффициент можно рассчитать следующим образом.

Суточная доза болюсного инсулина делится на количество ХЕ, съедаемое за сутки. В нашем примере количество болюсного инсулина в сутки 24 ЕД, предположим, что пациент в сутки съедает 12 ХЕ, углеводный коэффициент = 24 : 12 = 2 ЕД инсулина, т. е. на каждую ХЕ нужно вводить 2 ЕД инсулина.

Правильность расчета болюсной дозы инсулина оценивают по величине постпрандиальной гликемии (через 2 часа после еды она должна быть на 1,5-2,5 ммоль/л больше, чем перед едой) и по уровню гликемии перед следующим приемом пищи. Если постпрандиальная гликемия превышает указанные величины, необходимо рассчитать, на сколько ЕД необходимо повысить дозу болюсного инсулина. Для этого предлагается вычислить фактор чувствительности к инсулину следующим образом: 100 (эмпирический коэффициент) делят на общую суточную дозу инсулина. В нашем примере 100 : 60 = 1,66 (≈1,7), это значит, что после введения 1 ЕД инсулина гликемия снизится на 1,7 ммоль/л. Исходя из этого, можно определить, сколько дополнительно ввести болюсного инсулина перед едой, чтобы получить оптимальные показатели постпрандиальной гликемии.

Обучение и самоконтроль пациентов

Обучение пациента, страдающего сахарным диабетом, является важнейшим компонентом лечебной программы и по сути должно проводиться постоянно (от момента диагностики сахарного диабета и на всем его протяжении) на всех этапах оказания медицинской помощи. Кроме того, пациент должен постоянно заниматься самообразованием. Определенную подготовку должны также пройти ближайшие родственники пациентов с сахарным диабетом.

Обучение пациентов способствует достижению терапевтических целей и компенсации сахарного диабета, позволяет управлять его течением, предупреждать прогрессирование, способствует профилактике осложнений сахарного диабета и улучшению качества жизни.

Важнейшим этапом обучения пациента является школа диабета. Школы диабета организуются как на стационарном, так и на амбулаторном этапах оказания помощи пациенту с сахарным диабетом. В школу направляются пациенты с недавно выявленным сахарным диабетом, еще не проходившие обучение (первичный цикл), а также пациенты, уже проходившие обучение ранее (повторные школы), для поддержания и обновления знаний по сахарному диабету или при появлении новых терапевтических целей и задач.

Обучение в школах диабета проводят опытные подготовленные врачи-эндокринологи и медицин-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ские сестры по специальным программам, которые составляются дифференцированно в соответствии с контингентом обучающихся (пациенты с СД 1 типа или СД 2 типа, не получающие инсулины, или с СД 2 типа на инсулинотерапии, дети с СД, их родители, беременные женщины с СД).

Программы школ диабета должны соответствовать общепринятым протоколам и стандартам диагностики и лечения сахарного диабета и учитывать новые достижения в лечении этого заболевания. В программах школ сахарного диабета должны присутствовать следующие разделы:

- общие сведения о сахарном диабете (определение и суть заболевания, роль гормонов поджелудочной железы в жизнедеятельности человека, предрасполагающие факторы и факторы риска развития СД, роль генетических факторов, основные симптомы заболевания, основы диагностики СД, основы лечения);
- основы лечебного питания при СД;
- значение физической активности в комплексном лечении СД;
- самоконтроль гликемии;
- пероральные гипогликемизирующие препараты (механизм действия, показания к применению, методики лечения, возможные осложнения, противопоказания к применению);
- инсулинотерапия (виды и методика инсулинотерапии, возможные осложнения);
- гипогликемия;
- комы при сахарном диабете (симптоматика, диагностика, причины развития, принципы оказания неотложной помощи);
- поздние осложнения сахарного диабета (профилактика, основные симптомы, принципы лечения).

Большое место в обучении пациентов занимают практические занятия, посвященные детальной отработке навыков самоконтроля гликемии, технике инъекций инсулина, правил коррекции доз инсулина, ухода за ногами, методике измерения артериального давления. В школе диабета пациенты обучаются пользованию глюкометрами, инсулиновыми шприцами, шприцами-ручками.

Обучение пациентов может проводиться индивидуально и в группах.

Индивидуальное обучение особенно актуально в следующих группах пациентов:

- впервые выявленный СД 1 типа;
- выраженные проявления хронических осложнений СД;
- значительные ограничения физической активности;
- значительное снижение умственной деятельности;
- дети, больные сахарным диабетом;
- беременные женщины с СД.

Все пациенты должны быть обеспечены популярными книгами и пособиями по сахарному диабету.

Самоконтроль при сахарном диабете предполагает прежде всего контроль гликемии в течение суток, а также оценку показателей своего самочувствия, уровня физической активности, режима питания, артериального давления.

Оценка гликемии в течение суток производится с помощью глюкометров. В школе диабета пациент получает информацию о глюкометрах (желательно приобретать современные, оптимальные, удобные модели), обучается работе с ними. В настоящее время имеются глюкометры, определяющие одновременно уровень глюкозы в крови и кетоновых тел. Есть глюкометры, которые наряду с определением гликемии измеряют также содержание в крови холестерина и триглицеридов.

Определение гликемии при СД 1 типа следует производить практически ежедневно, как минимум перед основными приемами пищи (по сути, перед каждым болюсом инсулина), а также перед сном. После достижения нормализации гликемии перед едой следует производить определение уровня глюкозы крови через 2 часа после еды. Периодически необходимо проверять гликемию ночью, особенно при наличии симптомов, позволяющих заподозрить даже малые проявления гипогликемии. Важно также неоднократно контролировать гликемию при физкультурных занятиях, путешествиях, командировках и т. д.

Данные о показателях гликемии должны записываться в дневнике (журнале) самоконтроля, анализироваться пациентом и врачом и учитываться при коррекции инсулинотерапии.

Пациент также должен контролировать уровень кетоновых тел в крови или в моче при высоких показателях гликемии, выраженной жажде, полиурии, тошноте, рвоте, при присоединении заболеваний, протекающих с лихорадкой. Если нет возможности определить содержание кетоновых тел в крови, следует производить определение ацетона в моче с помощью специальных тест-полосок.

Чрезвычайно важно периодически производить определение микроальбуминурии с помощью тест-полосок для раннего выявления диабетической нефропатии.

Коррекция дислипидемии, лечение артериальной гипертензии, лечение хронических осложнений сахарного диабета изложены далее в отдельной главе.

Рациональная психотерапия

Сахарный диабет является пожизненным заболеванием. У многих пациентов постановка диагноза сахарного диабета вызывает депрессию, потерю интереса к окружающему, безынициативность. Врач-эндокринолог должен постоянно проводить с пациентом и членами его семьи психотерапевтические беседы, подчеркивая при этом, что при правильном режиме и лечении пациент сможет вести практически нормальный образ жизни, обеспечить хорошее качество жизни, получить образование, выполнять свои профессиональные обязанности, не чувствовать себя ущербным.

Пациент должен освоить тактику аутотренинга, миорелаксации. В случае выраженной депрессии, психологического дискомфорта, страха перед заболеванием целесообразна консультация и диспансерное наблюдение психотерапевта.

Очень важно создать для пациента благоприятную психоэмоциональную обстановку на работе и в семье, окружить вниманием, любовью, заботой, что поможет ему чувствовать себя полноценным членом общества.

Новые технологии инсулинотерапии

Ингаляционный инсулин. В январе 2006 г. в США и Европе было разрешено применение ингаляционного инсулина Эксубера для лечения сахарного диабета. Начало действия этого инсулина наступало через 30 мин., максимальный эффект — через 2-2,5 часа, продолжительность действия составляла 6-8 часов. У пациентов с СД 1 типа препарат применялся дополнительно к инсулинам продленного или короткого действия, вводимым подкожно. Больным с СД 2 типа ингаляционный инсулин Эксубера назначался при отсутствии эффекта от пероральных антигипергликемических препаратов.

Весной 2008 г. было обнаружено, что пациенты, получавшие инсулин Эксубера, чаще заболевали раком легких, чем лечившиеся обычным инсулином (6 из 4740 пациентов против 1 из 4292). Тот факт, что все заболевшие раком легких ранее курили, а также небольшое количество заболевших не позволяют достоверно утверждать, что именно ингаляционный инсулин стал причиной рака. Однако было предложено эту информацию включить в инструкцию к препарату.

С 1 сентября 2008 г. в США объявлено о прекращении продажи инсулина Эксубера в аптеках. К тому же препарат был очень дорог и неохотно покупался пациентами.

Однако исследования по ингаляционному инсулину в США продолжаются. Летом 2014 г. FDA одобрила новый препарат инсулина с ингаляционным путем введения Afrezza для лечения СД 1 и 2 типов у взрослых. Препарат представляет собой быстродействующий инсулин, предназначенный для применения в начале каждого приема пищи. Препарат не может заменить инсулин длительного действия и должен применяться совместно с инсулином длительного действия у пациентов с СД 1 типа. Пик активности ингаляционного инсулина Afrezza отмечается через 15 минут. Его не следует применять у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, а также у курильщиков из-за риска развития бронхоспазма.

Клеточные технологии в лечении сахарного диабета 1 типа

Трансплантация части поджелудочной железы

В настоящее время достаточно часто применяют сочетанную аллотрансплантацию (от человека к человеку) донорской почки с частью поджелудочной железы у больных сахарным диабетом 1 типа с тяжелым течением диабетической нефропатии с последующей иммуносупрессивной терапией. Эффективность операции с полной инсулинонезависимостью (т. е. исчезновением необходимости инсулинотерапии) сохраняется не более 2 лет. После этого срока инсулинпродуцирующая функция трансплантированной поджелудочной железы утрачивается вследствие развития аутоиммунного инсулита, несмотря на иммуносупрессивную терапию, и пациенты вынуждены вновь начинать инсулинотерапию.

При относительно нетяжелом течении сахарного диабета 1 типа (прежде всего при отсутствии выраженной хронической почечной недостаточности) операцию трансплантации поджелудочной железы не проводят в связи с высоким операционным риском, большими возможными осложнениями иммуносупрессантной терапии.

Трансплантация β-клеток и островков Лангерганса

В настоящее время доказано, что для успешной трансплантации β-клеток требуется более 3 млн. β-клеток на одного пациента, так как большая часть β-клеток погибает достаточно быстро после пересадки, несмотря на проводимую иммунодепрессантную терапию. Трансплантируемые β-клетки чаще всего вводятся в воротную вену,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

попадают в печень, где часть β-клеток приживается.

Считается, что трансплантация островков Лангерганса более эффективна, чем трансплантация β-клеток.

Принято считать, что трансплантация β-клеток и островков Лангерганса наиболее показана для лечения лабильного СД 1 типа с частыми гипогликемиями. Однако этот метод не решил проблемы СД 1 типа, так как прекратить лечение инсулином на 1 год сумели лишь <50% пациентов, а у остальных инсулинонезависимость сохранялась не более 6 месяцев. Кроме того, необходимость применения постоянной иммуносупрессивной терапии чревата большими побочными эффектами и значительным снижением качества жизни.

В настоящее время проводятся исследования по трансплантации инкапсулированных островков Лангерганса.

Инкапсуляция островков проводится в специальные полупроницаемые мембранные оболочки с целью защиты β-клеток от воздействия на них иммуноцитов, цитокинов, антител. С помощью этой методики у экспериментальных животных с сахарным диабетом удалось обеспечить инсулинонезависимость в течение 2 лет.

Перспективные направления лечения сахарного диабета 1 типа

В настоящее время ведутся исследования по *применению стволовых клеток красного костного мозга* в лечении СД 1 типа. Есть экспериментальные работы, показавшие, что стволовые клетки красного костного мозга человека могут in vitro дифференцироваться в инсулинсекретирующие клетки путем активации некоторых факторов транскрипции.

Большой интерес представляют исследования по применению для лечения сахарного диабета *факторов, стимулирующих регенерацию β-клеток*. Такими факторами, в частности, являются аналог глюкагоноподобного пептида эксенатид, гастрин, эпидермальный фактор роста. При культивировании β-клеток, полученных из трупной поджелудочной железы с добавлением в среду гастрина и эпидермального фактора роста количество β-клеток увеличивалось на 118%. Уже начинаются клинические исследования по применению комбинации гастрина и эпидермального фактора роста в лечении СД 1 типа и СД 2 типа. Предварительные результаты показали снижение суточной дозы инсулина при СД 1 типа и снижение показателей гликемии и HbA1c при СД 2 типа.

В США планируется исследование по применению аналога глюкагоноподобного пептида-1 *эксенатида* у пациентов с СД 1 типа с сохраненной остаточной секрецией инсулина. Как известно, эксенатид уже зарегистрирован для лечения сахарного диабета 2 типа.

Лечение сахарного диабета 2 типа

Сахарный диабет 2 типа — гетерогенная форма сахарного диабета, характеризующаяся снижением чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентностью), относительной инсулиновой недостаточностью и нарушением секреции инсулина β-клетками островков Лангерганса.

У большинства больных сахарным диабетом 2 типа вначале развивается инсулинорезистентность, у ряда пациентов она может быть наследуемой. С развитием инсулинорезистентности начинается гиперфункуция β-клеток и гиперсекреция инсулина. Гиперинсулинемия позволяет длительное время преодолевать инсулинорезистентность. Однако с течением времени наступает неспособность β-клеток поддерживать высокий уровень секреции инсулина, необходимый для преодоления инсулинорезистентности, развивается гипергликемия. Далее постепенно снижается количество функционирующих β-клеток, активируются процессы апоптоза (запрограммированной клеточной смерти), секреция инсулина снижается весьма значительно, пациенты нуждаются в инсулинотерапии для достижения состояния компенсации сахарного диабета (фаза инсулинопотребности).

Однако у некоторых пациентов сахарный диабет 2 типа начинается сразу с нарушения секреции инсулина, т. к. первичный дефект локализуется на уровне β-клеток. Инсулинорезистентность у этой группы пациентов развивается позже, иногда практически одновременно с нарушением секреции инсулина. Такой сценарий развития сахарного диабета наблюдается обычно у пациентов с нормальной массой тела, в то время как изначальное развитие и доминирование инсулинорезистентности характерно для пациентов, страдающих ожирением.

Современное лечение сахарного диабета проводится с учетом основных этиологических и патогенетических факторов.

Этиология и патогенез сахарного диабета 2 типа

Этиологическими факторами СД 2 типа являются избыточная масса тела, ожирение (особенно абдоминальная форма) и генетические факторы (они изложены ранее).

Основными *патогенетическими факторами* сахарного диабета 2 типа являются:

- инсулинорезистентность;
- дефект секреции инсулина;
- сниженный инкретиновый эффект и снижение вследствие этого глюкозозависимой секреции инсулина, отсутствие глюкозозависимого подавления секреции глюкагона в ответ на прием пищи. Снижение инкретинового эффекта играет огромную роль в развитии постпрандиальной гликемии. Напомним, что инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и стимулирующие секрецию инсулина;
- дефект секреции глюкагона (развитие постпрандиальной гиперглюкагонемии);
- гиперпродукция глюкозы печенью;
- глюкозотоксичность и липотоксичность (отрицательное токсичное влияние гипергликемии и гиперлипидемии на β-клетки.

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность стоит в центре патогенеза сахарного диабета 2 типа. Инсулинорезистентность — это нарушение биологического ответа периферических тканей на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина (т. е. снижение чувствительности к инсулину). Наибольшее значение имеет инсулинорезистентность мышечной, жировой ткани и печени.

Последствия *инсулинорезистентности жировой ткани* очень велики. Жировая ткань становится резистентной к антилиполитическому эффекту инсулина, что приводит к резкому увеличению в крови свободных (неэстерифицированных) жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты в большом количестве поступают в печень и становятся основным субстратом для синтеза атерогенных липопротеинов очень низкой плотности, богатых триглицеридами. Увеличенное поступление в печень свободных жирных кислот способствует развитию жирового гепатоза.

Инсулинорезистентность печеночной ткани обусловливает снижение образования гликогена и распад гликогена (гликогенолиз) до глюкозы, а также активацию глюконеогенеза (т. е. синтез глюкозы из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина), активация указанных процессов происходит вследствие того, что они не подавляются инсулином в связи с инсулинорезистентностью. В итоге большое количество вновь синтезированной в печени глюкозы поступает в кровоток.

Инсулинорезистентность мышечной ткани проявляется в выраженном снижении транспорта глюкозы из крови в миоциты, утилизации ее в мышцах, снижении образования мышечного гликогена. Нарушение поступления глюкозы в мышцы в определенной степени тоже способствует развитию гипергликемии.

Следует отметить, что в формировании инсулинорезистентности огромную роль играет уменьшение количества аффинных к инсулину рецепторов в гепатоцитах, миоцитах, адипоцитах при формировании абдоминального ожирения, которое наблюдается практически почти у всех больных сахарным диабетом 2 типа.

Инсулинорезистентность при сахарном диабете формируется вследствие сочетанного влияния генетических факторов, гормональных и негормональных антагонистов инсулина, избыточного питания и низкой физической активности.

В настоящее время обсуждается роль большого количества генетических факторов в развитии инсулинорезистентности.

а) Ген инсулинового рецептора.
Локализован на хромосоме 19 q13.3, возможны его мутации, приводящие к нарушению синтеза рецептора или связывания его с инсулином и нарушению передачи инсулинового сигнала.

б) Гены ИРС-1 и ИРС-2.
Белки семейства ИРС играют ключевую роль в передаче инсулинового сигнала на рецепторы. Предполагается, что мутация генов, контролирующих синтез этих белков, может играть роль в развитии инсулинорезистентности, ухудшая процесс передачи сигнала инсулина на соответствующие рецепторы. Friedman J. E., Ishizuka T. показали, что снижение активности белка субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1 Insulin Receptor Substrate-1) отвечает за предрасположенность к инсулинорезистентности и развитие СД 2 типа.
Экспериментальное «выключение» белка IRS-1 приводило к развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Низкая активность IRS-1 блокирует пострецепторную передачу сигнала от инсулина на уровне клеток.

в) Гены PI-киназы.
Этот фермент играет важную роль в осуществлении передачи сигнала инсулина к белкам, транспортирующим глюкозу в клетки. Мутации генов PI-киназы могут способствовать развитию инсулинорезистентности.

г) Ген фактора некроза опухоли-α (ФНО-α).
Ройтберг Ф. Е. и Кондратова Н. В. (2004) рассматривают носительство А-аллеля гена ФНО-α как возможный генетический фактор риска развития инсулинорезистентности.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

д) Ген пероксисом — пролифератор активированных рецепторов γ (PPAR-γ).

Пролифератор пероксисом — это группа ядерных белков, увеличивающих количество и размер клеточных органелл пероксисом. Пролифератор пероксисом регулирует транскрипцию генов, кодирующих синтез ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором. В настоящее время известны три формы пероксисом-пролифератор-активируемых рецепторов (PPAR): PPAR-α, PPAR-β/δ, PPAR-γ. В развитии инсулинорезистентности огромную роль играет снижение функции PPAR-γ-рецепторов.

В норме PPAR-γ-рецепторы играют следующую роль:

- участвуют в дифференцировке адипоцитов, регулируют накопление липидов в жировой ткани;
- контролируют продукцию в жировой ткани фактора некроза опухоли-α и других провоспалительных цитокинов, тем самым снижая инсулинорезистентность (известно, что высокий уровень фактора некроза опухоли-α снижает чувствительность тканей к инсулину);
- ингибируют экспрессию Ob-гена (гена ожирения);
- экспрессируют ген, отвечающий за синтез белка, транспортирующего жирные кислоты в адипоциты;
- экспрессируют сигнальный белок, принимающий участие в действии инсулина;
- уменьшают экспрессию белков, разобщающих окислительное фосфорилирование;
- подавляют связывание моноцитов с молекулами адгезии, находящимися на поверхности эндотелия, и проникновение макрофагов в субинтимальное пространство; уменьшают захват окислительных липопротеинов и тормозят развитие атеросклероза;
- угнетают транскрипцию гена тромбоксансинтетазы, рецептора тромбоксана, тромбоцитозависимого и базального фактора роста фибробластов; регулируют агрегацию тромбоцитов;
- увеличивают экспрессию и транслокацию транспортера глюкозы GLUT-4 в ткани; в скелетных мышцах повышают поглощение глюкозы в крови;
- увеличивают захват жирных кислот адипоцитами и снижают липотоксическое повреждение инсулинчувствительных тканей;
- повышают секрецию адипоцитами адипонектина, который стимулирует окисление жирных кислот в печени и скелетных мышцах, уменьшает инсулинорезистентность и тормозит развитие атеросклероза;
- снижают секрецию адипоцитами лептина, что снижает инсулинорезистентность.

Таким образом, PPAR-γ-рецепторы играют огромную роль в обмене липидов и углеводов, снижение их функции является важнейшим механизмом развития инсулинорезистентности. Ген, кодирующий синтез PPAR-γ-рецепторов, локализуется в третьей хромосоме (3р25). Доказано, что этот ген обладает полиморфизмом. Имеется ряд сообщений о том, что полиморфизм гена PPAR-γ с заменой Pro на Ala в 12 положении (Pro12Ala) является генетическим фактором риска развития инсулинорезистентности и абдоминального ожирения.

е) Ген ангиотензинпревращающего фермента.

Ангиотензинпревращающий фермент — один из важнейших компонентов ренин-агиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который играет огромную роль в развитии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, в развитии и росте атеросклеротических бляшек. Кроме того, ангиотензин II участвует в развитии инсулинорезистентности. Установлено, что ангиотензин II стимулирует увеличение продукции глюкозы печенью и уменьшает чувствительность тканей к инсулину. Сейчас общепринято считать, что РААС играет существенную роль в развитии инсулинорезистентности и ингибирования физиологического действия инсулина в тканях. АПФ активирует ангиотензиновые рецепторы I типа, что в свою очередь снижает активность PPAR-γ-рецепторов и способствует развитию инсулинорезистентности.

Г. Е. Ройтберг и А. В. Тихонравов (2007) обнаружили у больных метаболическим синдромом, который является предшественником сахарного диабета 2 типа, I/D полиморфизм гена АПФ, который заключается в присутствии (I-insertion) или отсутствии (D-deletion) 287 пар оснований Alu-повтора в 16 интроне гена АПФ.

ж) Генетические дефекты, ответственные за нарушение транслокации переносчика глюкозы GLUT-4 (ген расположен в области 17 хромосомы).

Существует большая группа веществ гормональной и негормональной природы, являющихся **антагонистами инсулина**, блокирующими его действие и способствующими развитию инсулинорезистентности.

Гормональные антагонисты инсулина — это глюкагон, катехоламины, кортизол, пролактин, соматотропин. Количество этих гормонов в крови больных сахарным диабетом 2 типа в разной степени увеличивается, эти гормоны противодействуют биологическим эффектам инсулина. Велика также роль гормонального антагониста инсулина амилина (см. далее).

К *негормональным антагонистам инсулина* относятся высокие уровни триглицеридов и свободных жирных кислот. Эти вещества блокируют действие инсулина в тканях, снижают функцию белков-транспортеров глюкозы в мышцах и способствуют развитию инсулинорезистентности.

Роль жировой ткани в развитии инсулинорезистентности

Жировая ткань вырабатывает биологически активные вещества с эндокринной функцией (адипокины), ряд ферментов и цитокинов.

Наибольшее значение в развитии инсулинорезистентности имеет нарушение секреции гормонов лептина и адипонектина.

Лептин — гормон, продуцируемый висцеральной жировой тканью, секреция лептина контролируется ob-геном. Рецепторы к лептину находятся в ядрах гипоталамуса, в эндотелии капилляров и сосудистых сплетениях головного мозга, в легких, почках, печени, в β-клетках, пожелудочной железе, яичниках, в стволовых клетках гемопоэза, скелетных мышцах. Лептин проникает в спинномозговую жидкость.

В норме лептин выполняет следующие функции:

- по механизму обратной связи ингибирует синтез в гипоталамусе нейропептида γ, стимулирующего аппетит; таким образом, в норме аппетит лептином тормозится;
- в ответ на увеличение концентрации инсулина в крови увеличивается продукция лептина, который по принципу обратной связи тормозит дальнейшую продукцию инсулина и выброс его в кровь;
- прием пищи сопровождается повышением продукции лептина, а при голодании секреция лептина жировой тканью снижается. На основании такой закономерности принято считать, что физиологическая роль лептина заключается в поддержании обратной связи, с помощью которой головной мозг получает информацию о состоянии энергетических запасов в организме. Лептин образно называют «голосом» жировой ткани. При выраженном избытке суточного калоража в пищевом рационе (без изменения массы тела) отмечается повышение уровня лептина на 40%, при увеличении массы тела на 10% отмечается повышение уровня лептина на 300%, при снижении массы тела на 10% уровень лептина снижается на 53%;
- является гормоном, участвующим в запуске полового развития;
- усиливает термогенез в адипоцитах.

При ожирении, которое является характерным проявлением СД 2 типа, развивается гиперлептинемия, сопровождающаяся следующими неблагоприятными патофизиологическими эффектами, способствующими инсулинорезистентности:

- лептин перестает снижать чувство насыщения в связи с развитием резистентности центров гипоталамуса;
- снижает ингибирующее влияние инсулина на глюконеогенез и гликогенолиз в печени;
- ингибирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора и его активность;
- уменьшает стимулируемый инсулином транспорт глюкозы в клетки.

Адипонектин — один из важнейших гормонов жировой ткани, играет значительную роль в развитии инсулинорезистентности. Продукция адипонектина контролируется геном apM1 (хромосома 3q27). В норме адипонектин осуществляет следующие биологические эффекты:

- предупреждает атеросклеротическое повреждение артерий (угнетает опосредованную фактором некроза опухоли-α экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия, тормозит адгезию моноцитов к эндотелию, ингибирует развитие атеросклеротической бляшки); указанные эффекты позволяют считать адипонектин ангиопротектором, предупреждающим развитие атеросклероза;
- тормозит агрегацию тромбоцитов;
- повышает чувствительность тканей к инсулину;
- в печени адипонектин увеличивает окисление СЖК и уменьшает поступление из печени в кровь СЖК (напомним, что большое количество СЖК в крови способствует развитию инсулинорезистентности);
- увеличивает окисление СЖК в мышцах;
- тормозит образование триглицеридов, что позволяет сохранить чувствительность к инсулину печени и мышц;
- усиливает фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора и повышает его активность;
- ингибирует фактор некроза опухоли-α и асептическое воспаление в стенке артерий;
- угнетает образование глюкозы в печени.

При метаболическом синдроме секреция ади-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

понектина снижается, и это приводит к следующим неблагоприятным последствиям:

- развивается инсулинорезистентность в связи с понижением чувствительности тканей к инсулину и повышением образования глюкозы в печени, триглицеридов, СЖК, снижением активности инсулиновых рецепторов;
- в связи с исчезновением ангиопротекторного эффекта адипонектина создаются предпосылки для развития атеросклероза.

Подтверждением роли дефицита адипонектина в развитии ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа являются экспериментальные исследования Chandron M. (2003), показавшие, что введение адипонектина животным с моделями ожирения и инсулинорезистентности приводило к снижению веса, повышению чувствительности к инсулину и увеличению толерантности к глюкозе.

Резистин — адипокин, секретируемый преимущественно преадипоцитами. У мышей с ожирением и экспериментальным диабетом установлено значительное увеличение уровня резистина в крови.

Гиперпродукция резистина у больных сахарным диабетом 2 типа ведет к увеличению экспрессии многих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α), которые участвуют в формировании инсулинорезистентности.

Интерлейкин-6 — провоспалительный цитокин, который синтезируется не только макрофагами, моноцитами, фибробластами, но и адипоцитами. Принято считать, что 30% циркулирующего в крови ИЛ-6 вырабатывается адипоцитами. В висцеральной жировой ткани интерлейкина-6 вырабатывается больше, чем в подкожной жировой клетчатке.

Синтез ИЛ-6 у пациентов с метаболическим синдромом значительно увеличен. Это не только приводит к индукции воспалительных реакций, но и способствует развитию инсулинорезистентности за счет снижения чувствительности к инсулину жировой ткани и гепатоцитов на уровне инсулиновых рецепторов.

Фактор некроза опухоли-α синтезируется в жировой ткани при СД 2 типа в большом количестве. Он является провоспалительным цитокином и принимает участие в развитии инсулинорезистентности. ФНО-α значительно снижает трансдукцию инсулинового сигнала из-за снижения активности тирозинкиназы рецептора инсулина и фосфорилирования серина в его субтрате (IRS-1).

Наряду с гиперпродукцией веществ с контринсулярной направленностью, в жировой ткани наблюдается повышение синтеза веществ, препятствующих развитию инсулинорезистентности (висфатина, апелина, васпина).

Инсулинорезистентность является фактором, способствующим развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, артериальной гипертензии, гиперкоагуляции (подробно см. в главе «Лечение метаболического синдрома»). Предложены различные тесты для оценки инсулинорезистентности. Одним из наиболее доступных и общепринятых является Индекс НОМА (Homeostasis model assessment), предложенный D. Matthews в 1985 г.

Индекс HOMA = (инсулин сыворотки натощак [мкЕД/мл] × глюкоза плазмы натощак [ммоль/л]) / 22,5

Величина индекса HOMA > 2,7 расценивается как инсулинорезистентность.

Дефект секреции инсулина

Дефект секреции инсулина — второй важнейший фактор патогенеза сахарного диабета 2 типа.

Как известно, β-клетки островков Лангерганса выделяют инсулин в режиме базально(базисно)-болюсной секреции.

Базальная секреция инсулина осуществляется постоянно в течение суток независимо от приема пищи, со скоростью приблизительно 1 ЕД/час, но при длительной физической нагрузке или длительном голодании скорость секреции инсулина снижается до 0,5 ЕД/час. Базальная секреция инсулина поддерживает оптимальный уровень анаболических процессов в промежутках между приемами пищи и во время сна. На базальный инсулин приходится около 40-50% всего количества инсулина, вырабатывающегося в течение суток у неголодающего человека. Роль базальной секреции заключается также и в том, что она уменьшает синтез глюкозы в печени, снижает уровень гликемии натощак, ингибирует липолиз и снижает содержание в крови свободных жирных кислот.

Болюсная секреция инсулина — это секреция инсулина, стимулированная приемом пищи (прандиальная секреция). Эта секреция инсулина обеспечивает усвоение принятых с пищей углеводов, т. е. по сути нейтрализует гипергликемизирующий эффект пищи. Количество болюсного (пищевого) инсулина, конечно, зависит от количества принятых углеводов и составляет приблизительно 1-1,5-2,0 ЕД на 12 г углеводов — 1 ХЕ.

В норме болюсная (прандиальная) секреция инсулина осуществляется в две фазы. Первая (быстрая или ранняя) фаза в ответ на прием углеводов продолжается всего 2-3 минуты (ранний пик секре-

ции инсулина), выявляется с помощью внутривенного введения глюкозы. В первой фазе секреции выбрасывается в кровь уже синтезированный инсулин, что составляет около 10% от количества всего инсулина, секретируемого за сутки.

Вторая фаза секреции инсулина более медленная и продолжается около 30 мин. Следует отметить, что согласно M. J. Perley и соавт. (1967), вторая фаза секреции инсулина продолжается в течение всего периода времени, пока содержание глюкозы в крови остается повышенным.

Ранняя фаза (пик) секреции играет очень большую роль, так как немедленно подавляет выработку глюкозы печенью (следовательно, тем самым контролирует рост гликемии); подавляет липолиз (следовательно, сдерживает увеличение уровня свободных жирных кислот, обладающих контринсулярным эффектом); подавляет секрецию глюкагона (мощного контринсулярного гормона); повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым способствуя утилизации глюкозы; ограничивает прандиальную (связанную с едой) гликемию.

При развитии сахарного диабета 2 типа ранний пик секреции инсулина исчезает, что приводит к следующим отрицательным последствиям:

- отсутствие адекватного подавления секреции глюкагона (развивается относительная гиперглюкагонемия);
- повышение продукции глюкозы печенью (за счет активизации гликогенолиза);
- повышение скорости липолиза, возрастание уровня свободных жирных кислот в крови. Следует отметить, что они не только обладают контринсулярным эффектом, но могут аккумулироваться в островках Лангерганса и способствовать ускорению апоптоза β-клеток и, следовательно, снижению продукции ими инсулина;
- значительное повышение гликемии в ранний постпрандиальный период с последующим неадекватно усиленным выделением инсулина во вторую, более длинную фазу секреции.

Таким образом, нарушение ранней фазы секреции инсулина включает и поддерживает важные патогенетические факторы сахарного диабета 2 типа. Следует также отметить, что исчезновение раннего пика секреции инсулина происходит на фоне исходного, более высокого уровня базальной секреции.

Нарушение секреции инсулина при сахарном диабете обусловлено различными механизмами:

- нарушение внутриутробного развития плода и самой поджелудочной железы (одним из факторов риска развития сахарного диабета является низкая масса тела ребенка при рождении), предполагается, что недостаточное внутриутробное питание обусловливает нарушение секреции инсулина β-клетками; эти же особенности фенотипа вызывают снижение массы β-клеток;
- генетические дефекты секреции инсулина (в частности, мутации генов, контролирующих синтез инсулина);
- снижение количества или структурной формы глюкозного транспортера ГЛЮТ-2, транспортирующего глюкозу в β-клетки; ген, кодирующий ГЛЮТ-2, локализуется на 3 хромосоме; вследствие изменений ГЛЮТ-2 снижается чувствительность β-клеток к глюкозе;
- снижение активности митохондриальной глицерин-фосфатдегидрогеназы и глицерин-фосфатного шунта, который является важным сигнальным механизмом в глюкозостимулированной секреции инсулина;
- повышение синтеза в β-клетках и отложение в них большого количества амилина, ингибирующего секрецию инсулина. Ген, кодирующий синтез амилина, локализован на коротком плече хромосомы 12. Амилин — специфический пептид из 37 аминокислотных остатков с амилоидной группой на С-конце, является предшественником амилоида. Амилин синтезируется β-клетками вместе с инсулином. Амилин оказывает цитотоксическое действие на β-клетки, стимулирует их апоптоз и снижает секрецию инсулина. Выраженные отложения амилина в β-клетках наблюдаются у подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Амилин также нарушает поглощение глюкозы тканями под влиянием инсулина (у здоровых людей амилин практически не подавляет инсулинопосредованное проникновение глюкозы в ткани). Амилин секретируется β-клетками параллельно с инсулином в ответ на поступление глюкозы и других веществ, изменяющих секрецию инсулина. В норме амилин выявляется в очень небольших количествах в β- и α-клетках, содержание амилина в плазме крови здоровых людей невелико — 4-8 пмоль/л, у пациентов с СД 2 типа значительно увеличено.

Известны следующие эффекты амилина:

- стимулирует апоптоз β-клеток и уменьшает секрецию инсулина;
- снижает секрецию глюкагона;
- тормозит накопление гликогена в мышцах, стимулирует гликогенолиз, способствует развитию инсулинорезистентности;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

– стимулирует секрецию соматостатина δ-клетками;
– обладает внепанкреатическими эффектами: замедляет моторику желудка, тормозит секрецию желудочного сока, снижает потребление пищи, стимулирует ренинангиотензинальдостероновую систему.

- глюкозо- и липотоксичность.

Дефект секреции глюкагона

Весьма значимым патогенетическим фактором сахарного диабета 2 типа является дефект секреции глюкагона — гиперглюкагонемия.

Глюкагон синтезируется в α-клетках островков Лангерганса и является контринсулярным гормоном, предупреждающим развитие гипогликемии, так как, стимулируя гликогенолиз и глюконеогенез, он повышает содержание глюкозы в крови.

Падение гликемии стимулирует секрецию глюкагона. Глюкагон обеспечивает оптимальный уровень глюкозы в крови натощак и во время голодания. В норме после еды секреция α-клетками глюкагона понижается, так как после приема пищи уровень глюкозы и адекватно величина инсулина повышаются.

При сахарном диабете 2 типа регуляция секреции глюкагона нарушена, и это выражается в том, что секреция глюкагона не подавляется и постоянно остается высокой, особенно после еды, развивается постпрандиальная гиперглюкагонемия, которая активирует гликогенолиз в печени и глюконеогенез, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови.

Механизмы, вызывающие отсутствие подавления секреции глюкагона при СД 2 типа — это снижение синтеза эндогенного инсулина (в норме оптимальная секреция инсулина тормозит секрецию глюкагона) и снижение чувствительности α-клеток к регулирующему воздействию инсулина и уровня глюкозы в крови. Особенно выражено неадекватное повышение секреции глюкагона в ответ на гипергликемию при длительном и тяжелом течении СД 2 типа.

Гиперпродукция глюкозы в печени

Большое значение в развитии сахарного диабета 2 типа играет гиперпродукция глюкозы печенью.

В норме существует гармоничное равновесие между продукцией глюкозы печенью и усвоением ее периферическими тканями под влиянием инсулина. Кроме того, у здорового человека четко функционирует механизм подавления продукции глюкозы печенью после приема углеводов.

При сахарном диабете 2 типа повышена продукция глюкозы печенью за счет усиления глюконеогенеза и гликогенолиза, а также не происходит снижение синтеза глюкозы печенью после еды. Повышенное образование глюкозы печенью является одним из основных патогенетических факторов сахарного диабета 2 типа, вносящим большой вклад в развитие гипергликемии натощак и после еды.

Дефект секреции инкретинов и его роль в развитии сахарного диабета 2 типа подробно обсуждаются далее при изложении инкретинмодицифирующих препаратов.

Роль феномена глюкозотоксичности в развитии сахарного диабета 2 типа

Глюкозотоксичность — это прогрессирующее снижение функции β-клеток на фоне гипергликемии и их неспособность секретировать адекватное количество инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови.

В настоящее время обсуждаются следующие возможные механизмы глюкозотоксичности:

- активация при сахарном диабете гексозаминового шунта, увеличение внутриклеточного количества производных глюкозамина и угнетение этими веществами инсулинозависимого транспорта глюкозы в β-клетку;
- снижение уровня внутриклеточного малонил-КоА, что приводит к увеличению окисления свободных жирных кислот с образованием перекисей и других токсичных веществ, повреждающих β-клетки;
- снижение чувствительности и активности АТФ-зависимых К-каналов β-клетки, принимающих участие в регуляции секреции инсулина;
- усиление апоптоза β-клеток;
- снижение количества и транслокации белков-транспортеров глюкозы в клетки (ГЛЮТ-2). В настоящее время известны 5 глюкозотранспортных белков:
 – ГЛЮТ-1 — экспрессируется во многих тканях и клетках, но преимущественно в эритроцитах, эндотелиоцитах, очень высокая чувствительность ГЛЮТ-1 к уровню глюкозы в плазме крови. Переносит глюкозу в капилляры головного мозга при ее уровне 1 ммоль/л. Ген, кодирующий ГЛЮТ-1, расположен в области 1 хромосомы.
 – ГЛЮТ-2 — экспрессируется в гепатоцитах и β-клетках, является основным транспортером глюкозы в β-клетки и гепатоциты,

имеет среднюю чувствительность к уровню глюкозы в крови и переносит глюкозу в β-клетки при уровне гликемии >5,07 ммоль/л, что бывает обычно в постпрандиальном периоде. Роль ГЛЮТ-2 очень велика, так как нормальное функционирование этого транспортера глюкозы предотвращает избыточное поглощение глюкозы гепатоцитами и неадекватную секрецию инсулина натощак. Ген, кодирующий ГЛЮТ-2, локализуется в 3 хромосоме. При СД 2 типа изменяется транслокация и уменьшается количество ГЛЮТ-2, в результате быстро снижается чувствительность β-клеток к глюкозе, что ведет к нарушению секреции инсулина. Сам глюкозотранспортный белок ГЛЮТ-2 не реагирует на инсулин.

- ГЛЮТ-3 — экспрессируется практически во всех тканях, в том числе в нейронах головного мозга, имеет очень высокую чувствительность к уровню глюкозы в крови и осуществляет инсулинонезависимый транспорт глюкозы в головной мозг. Ген, кодирующий синтез ГЛЮТ-3, расположен в 12 хромосоме.
- ГЛЮТ-4 — экспрессируется в мышечной и жировой ткани, миокарде — т. е. инсулинозависимых тканях. Чувствительность к уровню глюкозы в крови низкая (переносит глюкозу в ткани при ее уровне >6 ммоль/л). Активность этого глюкозотранспортного белка быстро и значительно увеличивается после воздействия инсулина. Угнетение синтеза ГЛЮТ-4 в жировой ткани при СД 2 типа, а также изменение (снижение) и нарушение транслокации ГЛЮТ-4 в мышечной ткани является важнейшей причиной инсулинорезистентности. Важно отметить, что постоянная физическая активность повышает экспрессию гена ГЛЮТ-4 в мышцах и жировой ткани, что ведет к увеличению поглощения глюкозы этими тканями в 7 раз (Coderre L. и соавт., 1995). Ген, кодирующий синтез ГЛЮТ-4, локализуется в 17 хромосоме.
- ГЛЮТ-5 — этот глюкозотранспортный белок экспрессируется в энтероцитах, гепатоцитах, сперматозоидах. Есть указания, что он присутствует также в мышцах и жировой ткани. Чувствительность ГЛЮТ-5 к уровню глюкозы в крови низкая, основная функция ГЛЮТ-5 — транспорт фруктозы. Контролирующий ген локализован в 1 хромосоме.
- ГЛЮТ-6 — сегодня не рассматривается как транспортер глюкозы, его считают псевдогеном.
- ГЛЮТ-7 — экспрессируется гепатоцитами (содержится в эндоплазматическом ретикулуме). Этот транспортер образуется под воздействием глюкозо-6-фосфатазы. Функция этого транспортера — транспорт глюкозы, образующейся из внутриклеточного глюкозо-6-фосфата, из клеток наружу.

Этапы прогрессирования сахарного диабета 2 типа

Этапы прогрессирования СД 2 типа разработаны Гордоном Вейером (G. Weier) в 2004 г. и очень актуальны для практического врача. Выделяют 5 этапов потери функции и массы β-клеток при СД 2 типа.

Этап I (компенсация) — характеристика функции β-клеток и состояния углеводного обмена следующая:

- инсулинорезистентность;
- секреция инсулина в норме или повышена;
- нормогликемия;
- гипертрофия и гиперплазия β-клеток.

Этап II (стабильная адаптация) — характеристика функции β-клеток и состояния углеводного обмена следующая:

- умеренная гипергликемия натощак (обычно до 5-6,5 ммоль/л);
- начальное снижение массы β-клеток;
- снижение первой фазы секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой;
- нормальная секреция инсулина в ответ на неглюкозные стимулы (аргинин и др.).

Этап III (транзиторная, ранняя, нестабильная декомпенсация) — характеристика функции β-клеток и состояния углеводного обмена следующая:

- гипергликемия (>7 ммоль/л натощак);
- прогрессирующая потеря массы β-клеток;
- отсутствие первой фазы секреции инсулина в ответ на глюкозу;
- отсутствие секреции инсулина в ответ на неглюкозные стимулы.

Этап IV (стабильная декомпенсация) — характеристика функции β-клеток и состояния углеводного обмена следующая:

- выраженная гипергликемия (до 16-20 ммоль/л);
- потеря более 50% массы β-клеток;
- возможно длительное поддержание этой стадии при условии адекватного контроля гликемии.

Этап V (выраженная декомпенсация) — характеристика функции β-клеток и состояния углеводного обмена следующие:

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- гипергликемия более 20 ммоль/л;
- кетоз;
- критическая потеря массы β-клеток.

Важно отметить, что возможен не только переход от I этапа к последующим этапам, но возможно и прекращение прогрессирования СД 2 типа на каком-либо более раннем этапе. Более того, современные методы лечения СД 2 типа позволяют в ряде случаев добиться перехода заболевания от IV стадии к более ранним этапам.

Практическому врачу-эндокринологу и терапевту очень важно своевременно выявлять факторы риска развития сахарного диабета 2 типа, проводить их модификацию (т. е. уменьшение влияния или даже их устранение в ряде случаев), что позволит у многих пациентов предупредить развитие СД. Все факторы риска можно подразделить на 2 группы: модифицируемые и немодифицируемые.

Модифицируемые факторы риска (внешние):

- избыточная масса тела и ожирение (особенно абдоминальный тип);
- низкая физическая активность, гиподинамия;
- высококалорийное и обильное питание.

Немодифицируемые факторы, которые изменить невозможно, но лица, относящиеся к этой

Таблица 89.22. Шкала FINDRISK для оценки 10-летнего риска развития СД 2 типа

1. Возраст		
0 баллов	До 45 лет	
2 балла	45-54 года	
3 балла	55-64 года	
4 балла	Старше 64 лет	
2. Индекс массы тела		
0 баллов	Ниже 25 кг/м²	
1 балл	25-30 кг/м²	
3 балла	Выше 30 кг/м²	
3. Окружность талии, измеренная ниже ребер (обычно на уровне пупка)		
	Мужчины	**Женщины**
0 баллов	<94 см	<80 см
1 балл	94-102 см	80-88 см
3 балла	>102 см	>88 см
4. Занимает ли обычно ваша физическая активность не менее 30 минут в день на работе и/или в свободное время (включая повседневную деятельность)?		
0 баллов	Да	
2 балла	Нет	
5. Едите овощи, фрукты или ягоды		
0 баллов	Каждый день	
1 балл	Не каждый день	

6. Принимали ли вы когда-либо регулярно антигипертензивные лекарства?	
0 баллов	Нет
2 балла	Да
7. Обнаруживался ли у вас когда-либо высокий сахар в крови (например, при медицинском обследовании, во время болезни, во время беременности?	
0 баллов	Нет
5 баллов	Да
8. Ставился ли диагноз диабета (1или 2 типа) кому-нибудь из ближайших членов вашей семьи или других родственников	
0 баллов	Нет
3 балла	Да: дедушка/бабушка, тетя, дядя или двоюродный брат, сестра (но не родители, брат, сестра, ребенок)
5 баллов	Да: мои родители, брат, сестра или мой ребенок

Суммарная оценка риска

Риск развития диабета в течение 10 лет

Ниже 7 баллов → Низкий: по расчетам, заболевание разовьется в 1 из 100 случаев

7-12 баллов → Слегка повышенный: по расчетам заболевание разовьется в 1 из 25 случаев

12-14 баллов → Умеренный: по расчетам заболевание разовьется в 1 из 3 случаев

Выше 20 баллов → Очень высокий: по расчетам заболевание разовьется в 1 из 2 случаев

группе, должны обращать еще больше внимания на модифицируемые факторы:
- пожилой возраст;
- нарушенное внутриутробное развитие;
- наследственная предрасположенность к сахарному диабету 2 типа.

Для оценки риска развития СД 2 типа полезно пользоваться шкалой FINDRISK (табл. 89.22, Lindstrom, Tuomlilehto, 2003).

Следует оценить ответ на каждый из 8 вопросов в баллах, затем баллы суммировать и оценить риск развития СД 2 типа в течение 10 лет.

Скрининг и выявление СД 2 типа у взрослых, не имеющих симптомов сахарного диабета, согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению сахарного диабета (2017), представлены в начале главы, в разделе «Диагностика сахарного диабета».

Терапевтические цели и критерии компенсации совпадают с таковыми при сахарном диабете 1 типа и приведены ранее.

Лечебная программа при СД 2 типа включает следующие направления.

1. Лечебное питание, лечение ожирения.
2. Режим физической активности.
3. Прекращение курения.
4. Антигипергликемические (гипогликемизирующие) препараты.
 - 4.1. Снижающие инсулинорезистентность:
 - бигуаниды (метформин);
 - тиазолидиндионы (пиоглитазон).
 - 4.2. Стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги):
 - препараты сульфанилмочевины;
 - несульфонилмочевинные секретагоги (глиниды).
 - 4.3. Инкретин-модифицирующие препараты:
 - миметики и аналоги глюкогоноподобного полипептида 1 типа;
 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа.
 - 4.4. Препараты, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике:
 - ингибиторы α-глюкозидазы.
 - 4.5. Комбинированные пероральные гипогликемизирующие препараты.
 - 4.6. Угнетающие секрецию глюкагона:
 - прамлинтид.
 - 4.7. Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа в почечных канальцах.
 - 4.8. Секвестранты желчных кислот.
 - 4.9. Агонисты дофаминовых рецепторов 2 типа.
 - 4.10. Препараты инсулина (генно-инженерные человеческие):
 - инсулины короткого действия;
 - инсулины средней длительности действия;
 - аналоги инсулина человека ультракороткого действия;
 - аналоги инсулина человека длительного беспикового действия;
 - двухфазные (смешанные) инсулины человека;
 - двухфазные (смешанные) аналоги инсулина человека.
5. Лечение артериальной гипертензии и коррекция дислипидемии (см. отдельную главу).
6. Лечение хронических осложнений СД 2 типа (см. отдельную главу).
7. Обучение и самоконтроль пациентов с СД 2 типа.

Лечебное питание. Лечение ожирения

Лечебное питание при СД 2 типа является важнейшей составляющей комплексного лечения и имеет две важнейшие цели: нормализовать избыточную массу тела или снизить ее до запланированной целевой величины и предотвратить постпрандиальную гипергликемию, чтобы способствовать компенсации углеводного обмена.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской Ассоциации эндокринологов (2015) рекомендуется проводить диетотерапию больных СД 2 типа с учетом массы тела, вида терапии.

Больным СД 2 типа с избыточной массой тела или ожирением, не получающим инсулин, рекомендуется умеренно гипокалорийная диета с дефицитом калорий от 500 до 1000 ккал в сутки, но не менее 1500 ккал в сутки для мужчин и не менее 1200 ккал в сутки для женщин. Гипокалорийность диеты достигается в первую очередь за счет максимального ограничения продуктов с высоким содержанием жира и простых, легко всасывающихся углеводов, а также ограничения сложных углеводов и белков приблизительно в 2 раза по сравнению с рационом больного до лечения. Подсчитывать углеводы по системы ХЕ нет необходимости.

Больным с СД 2 типа с избыточной массой тела или ожирением, получающим инсулин — принципы диетотерапии те же, что изложены выше для пациентов с избыточной массой тела или ожирением, не получающих инсулин, но кроме того, необходим подсчет углеводов по системе ХЕ, как при СД 1 типа, по крайней мере при использовании инсулина короткого или ультракороткого действия.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Больным СД 2 типа с массой тела, близкой к нормальной, не получающим инсулин, ограничение по калорийности суточного рациона и снижение массы тела не показано. Подсчитывать углеводы по системе ХЕ не нужно. При высокой постпрандиальной гипергликемии необходимо строгое ограничение легко всасывающихся углеводов.

Больным СД 2 типа с массой тела, близкой к нормальной, получающим инсулин, ограничение калорийности суточного рациона не производится, необходим подсчет количества углеводов по системе хлебных единиц, по крайней мере при использовании инсулина короткого или ультракороткого действия.

Общие принципы лечебного питания при СД 2 типа

1. Энергетическая ценность суточного рациона пациента с СД 2 типа должна соответствовать его энергозатратам и благоприятно влиять в отношении снижения массы тела, если она увеличена. Большинство пациентов с СД 2 типа имеют избыточную массу тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2) или ожирение (ИМТ≥ 30 кг/м^2). Этим пациентам рассчитывают энергетическую ценность рациона по тем методикам, которые описаны в разделе «Лечение сахарного диабета 1 типа», многие предлагают производить расчет калорийности рациона с учетом идеальной массы тела. Далее для пациента с избыточной массой тела, ожирением суточную энергетическую ценность рациона снижают приблизительно на 500-1000 ккал (большей частью на 700 ккал). Потеря массы тела должна составлять не более 0,5 кг в неделю. Первоначальная редуцированная диета продолжается около 6-12 мес., далее анализируются полученные результаты по снижению массы тела. При получении целевых результатов снижения массы тела можно продолжать редуцированную диету в том же объеме, при недостижении целевых результатов массы тела рацион можно ужесточить и продолжить дальнейшее снижение энергетической ценности.

 Пациенты с нормальной массой тела энергетическую ценность рациона не снижают. Голодание при сахарном диабете категорически противопоказано.
2. Рекомендуется соблюдать следующее соотношение ингредиентов пищи в % от суточной энергетической ценности: жиры (преимущественно растительные) — не более 30%, углеводы (сложные) — 50-55%, белки — 15-20%, насыщенные жиры (они содержатся в продуктах животного происхождения) — не более 7%.
3. Целесообразно исключить из рациона больного СД 2 типа легко всасывающиеся углеводы (сахар, мед, варенье, сладкие соки, сладкие напитки, конфеты). Допустимо применение низкокалорийных подсластителей (см. раздел «Лечение сахарного диабета 1 типа»).
4. Большинству пациентов с СД 2 типа рекомендуется дробное питание (4-5 раз небольшими порциями).
5. Пациентам с избыточной массой тела даются следующие рекомендации по выбору продуктов с целью снижения энергетической ценности рациона и массы тела (речь идет прежде всего о преимущественном ограничении употребления жиров):
 - исключить высококалорийные, богатые жирами продукты (или резко ограничить): сливочное масло; сало; жирные сорта мяса; колбасные изделия; копчености; жирные молочные продукты (сливки, сметана, жирные сыры, т. е. имеющие жирность более 30%, творог жирностью более 4%) и жирное молоко; жирные соусы; майонез; богатые жирами консервы; жирный фарш (наименее жирным является фарш из куриного мяса); сдобное и слоеное тесто; кондитерские изделия (они одновременно богаты жирами и сахаром);
 - значительно ограничить (почти в 2 раза по сравнению с количеством, употреблявшимся ранее) продукты, имеющие среднюю калорийность; обычно речь идет о продуктах, богатых белком и сложными углеводами (крахмалом). К таким продуктам относятся: нежирные сорта мяса, рыбы, птицы, нежирный творог, нежирный сыр, кисломолочные продукты и молоко (жирностью до 3%), яйца. Из продуктов, богатых крахмалом, допускаются в умеренном количестве те, которые богаты пищевой клетчаткой (хлеб черный, макароны из муки грубого помола, крупы — гречневая, овсяная, каши из них следует готовить на воде, без добавления масла), бобовые.

 Следует отметить, что названные в этой группе продукты важны в питании и не исключаются полностью, а лишь ограничиваются с целью снижения суточного калоража рациона.
 - низкокалорийные продукты в рационе пациента сахарным диабетом 2 типа не ограничиваются (при их хорошей переносимости) — это овощи и зелень (поми-

доры, огурцы, капуста, салат, болгарский перец, петрушка, сельдерей и др.). При приготовлении из них салатов нельзя использовать сметану, майонез; желательно обойтись без растительного масла, если это невозможно, допустимо его использование в незначительном количестве (например, 1 чайная ложка). Употребление овощей и зелени весьма полезно в связи с большим содержанием пищевой клетчатки.

6. Ежедневно следует употреблять не менее 40 г пищевых растительных волокон. Подробно о продуктах, богатых растительными пищевыми волокнами (пищевой клетчаткой), см. в разделе «Лечение сахарного диабета 1 типа».
7. Следует исключить употребление алкогольных напитков. Если пациент категорически не согласен с этой рекомендацией, то можно позволить очень редкое употребление алкогольных напитков в количестве, эквивалентном 30 мл этанола для мужчин и 15 мл — для женщин (указаны суточные количества) при отсутствии панкреатита, поражения печени, алкогольной зависимости, гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии.

Прекращение курения

Прекращение курения является обязательным условием для всех пациентом с сахарным диабетом, особенно при ретинопатии, нефропатии, нейропатии, синдроме диабетической стопы и других осложнениях сахарного диабета, а также при наличии ИБС, АГ. Следует отметить, что при продолжении курения все осложнения сахарного диабета прогрессируют, кроме того, пациент должен быть информирован о риске рака легкого, мочевого пузыря и других локализаций. Курение также является ведущей причиной развития хронической обструктивной болезни легких.

Режим физической активности

Режим физической активности является важнейшим лечебным мероприятием при сахарном диабете 2 типа.

Физическая активность оказывает следующие положительные воздействия:

- снижается посталиментарная гипергликемия за счет бензинсулинового усвоения глюкозы работающими мышцами;
- активизируется анаэробный гликолиз, что стимулирует поглощение глюкозы тканями, прежде всего, мышцами;
- повышается чувствительность рецепторов периферических тканей к инсулину;
- улучшается компенсация углеводного обмена;
- уменьшается масса тела, в том числе выраженность абдоминального ожирения;
- снижается инсулинорезистентность и уровень гипертриглицеридемии;
- повышается сердечно-сосудистая тренированность;
- улучшаются показатели артериального давления;
- уменьшается эмоциональное напряжение, улучшается настроение, функции желудочно-кишечного тракта, половая функция.

Режим физической активности, интенсивность физических нагрузок подбираются индивидуально, с учетом возраста, тренированности, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, наличия сопутствующих заболеваний суставов, позвоночника.

Предпочтение отдается аэробным физическим нагрузкам и упражнениям, наиболее предпочтительны утренняя гимнастика и обязательная ежедневная ходьба в течение 30-60 минут, возможны езда на велосипеде, бег, плавание. Пациенты должны быть физически активны ежедневно, но не менее 150 минут в неделю. Пациенты, получающие инсулинотерапию, должны быть информированы о возможности гипогликемии при интенсивной физической нагрузке. Гипогликемия во время нагрузки может возникать также при лечении пероральными препаратами, стимулирующими секрецию инсулина β-клетками (секретагоги).

Перед назначением режима и вида физической активности пациенты должны пройти обследование для выяснения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, легких, других органов и противопоказаний к физическим нагрузкам.

Выраженные формы ИБС, значительная дыхательная недостаточность, тяжелая АГ, значительные нарушения костно-суставной системы и позвоночника являются факторами, резко ограничивающими физические нагрузки и даже иногда делающие их невозможными.

Лечение антигипергликемическими препаратами

Далее будет подробно обсуждена тактика лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа антигипергликемическими препаратами. Следует учесть, что при выборе препаратов целесообразно учитывать их влияние на постпрандиальную гликемию. Проблема постпрандиальной гликемии очень актуальна. Приводим основные положения

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

«Руководства по контролю постпрандиальной гликемии» Международной диабетической федерации 2007 года.

- Постпрандиальная гипергликемия возникает уже перед началом развития сахарного диабета 2 типа и обусловлена утратой первой фазы секреции инсулина, снижением чувствительности к инсулину в периферических тканях с последующим снижением подавления продукции глюкозы печенью после приема пищи вследствие инсулиновой недостаточности. Определенную роль в этом играет недостаток выделения гормонов-инкретинов (глюкагоноподобного полипептида и глюкозозависимого желудочного ингибирующего пептида), которые секретируются в кишечнике.
- Постпрандиальная гипергликемия оказывает выраженное неблагоприятное влияние на организм пациента с сахарным диабетом:
 - постпрандиальная гипергликемия является независимым фактором риска развития макроангиопатий (т. е. атеросклероза артерий), связана с утолщением intima media сонных артерий; с развитием оксидативного стресса, воспаления и дисфункции эндотелия; со снижением объема и величины миокардиального кровотока; с повышенным риском кардиоцеребральных катастроф (инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения);
 - постпрандиальная гипергликемия связана с повышенным риском развития ретинопатии; имеются исследования, свидетельствующие также об увеличении риска развития диабетической нейропатии и нефропатии при постпрандиальной гипергликемии;
 - постпрандиальная гипергликемия связана с увеличением риска рака;
 - постпрандиальная гипергликемия связана с нарушениями когнитивной функции у лиц пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа.
- Применение препаратов, направленных на снижение уровня постпрандиальной гипергликемии, ведет к уменьшению развития сосудистых осложнений.
- Диета с низкой гликемической нагрузкой полезна для контроля уровня глюкозы в плазме после еды.
- Следующие антигипергликемические препараты способствуют снижению постпрандиальной гипергликемии:
 - ингибиторы α-глюкозидазы (акарбоза, миглитол);
 - аналоги амилина (прамлинтид);
 - ингибиторы дипептидил-пептидазы-4;
 - глиниды (репаглинид, натеглинид);
 - агонисты рецепторов (миметики) и аналоги глюкагоноподобного полипептида-1;
 - аналоги инсулина ультракороткого действия.

Препараты, снижающие инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидиндионы)

Лечение бигуанидом метформином

В настоящее время из группы бигуанидов применяется только один препарат — метформин. Оригинальным препаратом метформина является глюкофаж.

Важнейшие механизмы действия метформина:

- повышение чувствительности к инсулину периферических тканей (уменьшение инсулинорезистентности), в первую очередь — скелетной мускулатуры и в меньшей мере — жировой ткани. Этот важнейший механизм действия связан с увеличением количества рецепторов к инсулину, увеличением их активности, повышением функционирования транспортеров глюкозы ГЛЮТ-4, ГЛЮТ-2 и, следовательно, улучшением проникновения глюкозы в клетку;
- уменьшение повышенной продукции глюкозы печенью вследствие снижения гликогенолиза и глюконеогенеза, а также в связи с повышением синтеза в печени гликогена. Уменьшение гликогенолиза и увеличение гликогенсинтетической функции печени обусловлено потенцирующим действием метформина на ферменты фосфоглюкомутазу и фосфорилазу;
- уменьшение всасывания глюкозы в кишечнике, что способствует сглаживанию пиков гликемии после еды. В этом отношении благоприятно влияет также некоторое уменьшение скорости опорожнения желудка (снижение его моторно-эвакуаторной функции);
- стимуляция аэробного гликолиза;
- снижение аппетита и массы тела с преимущественным уменьшением объема висцеральной жировой ткани, что способствует снижению инсулинорезистентности;
- влияние на липидный обмен:
 - снижение содержания в плазме крови триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (уменьшается их биосинтез в печени и кишечнике) и общего холестерина;
 - уменьшение уровня хиломикронов после

еды (уменьшение уровня постпрандиальной гиперлипидемии);
- подавление липолиза в жировой ткани, что приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот в крови (это способствует снижению инсулинорезистентности);
- умеренное повышение содержания в крови антиатерогенных липопротеинов высокой плотности;

- положительное влияние на реологические свойства крови: уменьшение агрегации тромбоцитов и вязкости крови;
- ускорение тромболизиса, увеличение фибринолитической активности крови за счет снижения активности ингибитора активатора плазминогена и повышения концентрации тканевого активатора плазминогена;
- уменьшение содержания норадреналина в крови и снижение артериального давления, систолического и диастолического;
- ингибирование неферментного гликирования белков и липидов; как указывалось ранее, эти процессы играют важнейшую роль в развитии диабетических микроангиопатий.

Следует отметить, что основой всех вышеописанных благоприятных метаболических эффектов метформина является активация 5'АМФ-активируемой протеинкиназы — клеточной киназы, контролирующей энергетический баланс клетки через непосредственное влияние на трансформацию генов и ключевые ферменты метаболизма. 5'АМФ-активируемая протеинкиназа играет интегральную роль регулятора энергетического метаболизма.

Плейотропные эффекты метформина

Кроме влияния на углеводный обмен и снижение инсулинорезистентности, метформину присущ ряд дополнительных эффектов, получивших название плейотропных.

Важнейшим из плейотропных эффектов является кардиопротекторный. Он убедительно доказан в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В этом исследовании метформин продемонстрировал сходную с препаратами сульфонилмочевины эффективность в отношении контроля гликемии и, кроме того, способность предупреждать сердечно-сосудистые осложнения. При лечении метформином пациентов с СД 2 типа снижается риск развития инфаркта миокарда на 39%, риск смерти от всех причин — на 36%, риск смерти от осложнений, связанных с сахарным диабетом — на 42%; риск развития любого осложнения сахарного диабета 2 типа — на 32%. Таким образом, исследование UKPDS показало повышение выживаемости пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших метформин, по сравнению с принимавшими препараты сульфонилмочевины и инсулинотерапию.

Кардиопротективные эффекты метформина объясняются следующими механизмами его действия:

- активация семейства протеинкиназы С и семейства p38 митоген-активизируемых протеинкиназ; p38MAPK (p38 mitogen-activated protein kinases)-зависимый и PKC (protein-kinase C)-зависимый механизм. Активация этих протеинкиназ значительно улучшает метаболические процессы в миокарде;
- антиатеросклеротический эффект (уменьшение экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, снижение адгезии лейкоцитов к эндотелию, снижение процессов дифференцировки клеток воспаления в макрофаги; уменьшение поглощения липидов макрофагами);
- улучшение микроциркуляции в миокарде;
- улучшение фибринолитических свойств и уменьшение риска внутрисосудистых тромбов;
- антиоксидантный эффект (торможение активности перекисного окисления липидов, уменьшение образования кардиотоксичных перекисей, свободнорадикальных соединений, снижение апоптоза кардиомиоцитов и эндотелиоцитов).

Другие плейотропные эффекты метформина:

- Увеличение уровня инкретина глюкагоноподобного полипептида-1; окончательно механизм этого эффекта не ясен. Не исключено, что метформин непосредственно стимулирует секреторную функцию L-клеток кишечника, что приводит к повышению секреции глюкагоноподобного полипептида-1. Кроме того, метформин снижает почечную экскрецию глюкагоноподобного полипептида, активирует транскрипцию гена проглюкагона, ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4, что уменьшает разрушение глюкагоноподобного полипептида-1. Увеличение уровня глюкагоноподобного полипептида-1 способствует проявлению антигипергликемического и, в определенной мере, кардиопротекторного эффекта метформина.
- Противоопухолевый эффект метформина широко обсуждается в настоящее время. Известно, что при сахарном диабете 2 типа увеличение риска развития рака кишечника составляет около 30%, поджелудочной железы — около 50%, молочной железы — 20%. Известен ряд исследований, показавших, что метформин

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

снижает риск развития при СД 2 типа рака поджелудочной железы, молочной железы, яичников, кишечника, легких (Bowker S. L. и соавт., 2006; Shawn M. и соавт., 2010; Evans J. M. и соавт., 2005; Monami M. и соавт., 2011). Предполагается, что противоопухолевый эффект метформина связан с активацией цАМФ-активируемой протеинкиназы с последующим увеличением активности киназы LKB1, которая является опухолевым супрессором.

- Остеогенный эффект метформина — при лечении метформином улучшается функциональное состояние остеобластов, увеличивается их активность, увеличивается минеральная плотность костной ткани, уменьшается риск переломов вследствие остеопороза (Westergaard P. и соавт., 2005; Molinuevo S. и соавт., 2010; Khazai N. B. и соавт., 2009). Этому остеогенному эффекту метформина следует придавать большое значение в связи с повышенным риском развития остеопороза при сахарном диабете 2 типа. Molinuero S. и соавт. (2011) объясняют остеогенный эффект метформина повышением активности цАМФ-активируемой протеинкиназы и остеобластспецифического транскрипционного фактора.

Фармакокинетические параметры метформина

- Всасывание метформина происходит в тонком кишечнике.
- Биодоступность метформина колеблется от 50 до 60%.
- Максимальная концентрация в крови создается в среднем через 2-3 часа.
- Связывание с белками плазмы практически отсутствует.
- Действие метформина начинается через 0,5-1,5 часа после приема, продолжительность действия — около 9-12 часов.
- Биотрансформация метформина в организме очень невелика. Можно считать, что он практически не подвергается метаболизму и почти полностью в неизменном виде выводится из организма преимущественно почками (около 90%), через желудочно-кишечный тракт выведение незначительное (около 10%). При нарушении функции почек возможна кумуляция метформина.
- Период полувыведения 9-12 часов.

Преимущества метформина

Метформин обладает определенными преимуществами, позволившими ему занять лидирующее место и стать препаратом первого ряда в лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа:

- наиболее изучен с точки зрения эффективности и безопасности при сахарном диабете 2 типа;
- не вызывает гипогликемии не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но и у пациентов с предиабетом, т. к. не стимулирует секрецию инсулина β-клетками;
- не вызывает увеличения массы тела;
- обладает кардиопротективным и нормализующим липидный спектр эффектом;
- способен предотвратить или отсрочить развитие сахарного диабета 2 типа у лиц, входящих в группу риска по сахарному диабету 2 типа;
- может комбинироваться (при необходимости) с секретагогами (препаратами сульфонилмочевины или меглитинидами — глинидами); тиазолидиндионами — глитазонами; препаратами инкретинового ряда; ингибиторами α-глюкозидазы — ингибиторами всасывания углеводов в кишечнике; с инсулином и его аналогами.

Формы выпуска метформина

Оригинальным препаратом метформина является глюкофаж, который выпускается в таблетках по 500, 850 и 1000 мг. В настоящее время выпускается глюкофаж пролонгированного действия — глюкофаж-лонг в таблетках по 500 и 750 мг. Кроме оригинального препарата метформина глюкофажа, выпускаются также дженерики метформина, в частности, метфогамма (таблетки по 500, 850, 1000 мг), сиофор (таблетки по 500, 850, 1000 мг), дианоформет (таблетки по 500 и 850 мг) и др.

Показания к назначению метформина

- В качестве препарата выбора и препарата 1 линии для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа вне зависимости от массы тела пациента в дополнение к лечебному питанию и физическим нагрузкам.
- В качестве средства для профилактики сахарного диабета 2 типа у лиц с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе.
- Синдром поликистозных яичников — это показание к назначению метформина обусловлено доказанной ведущей ролью инсулинрезистентности в развитии синдрома поликистозных яичников.

Особенности назначения метформина у отдельных категорий пациентов

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

В настоящее время, согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации «Ведение пациентов с сахарным диабетом» (2017), рекомендациям Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета «Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2 типа» (2012), «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов (2017), «Консенсусу совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» (2011), метформин является препаратом первого ряда и препаратом выбора в лечении сахарного диабета 2 типа. Это объясняется обширным опытом применения метформина, его влиянием на основные патогенетические механизмы сахарного диабета 2 типа, безопасностью, возможностью сочетаний с другими антигипергликемическими средствами при отсутствии эффекта или недостаточном эффекте монотерапии, наличием плейотропных свойств (в частности, кардиопротективного эффекта).

В настоящее время убедительно доказана необходимость как можно более ранней стартовой терапии метформином при СД 2 типа (Larson N. F., 2010). Наибольшее количество успешных результатов лечения и наименьшее количество неудач терапии наблюдается среди пациентов, начавших лечение метформином в срок до 3 месяцев после диагностики СД 2 типа, и у пациентов, начавших лечение метформином при уровне HbA1c<7%.

Современные алгоритмы ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа постулируют необходимость назначения метформина сразу же, как только поставлен диагноз сахарного диабета 2 типа, наряду с диетотерапией и режимом физической активности. При монотерапии метформином обычно удается снизить величину HbA1c на 1-2%.

Лечение метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний должно продолжаться настолько долго, насколько это возможно.

В Национальном руководстве «Эндокринология» Российской ассоциации эндокринологов (2012) в противопоказаниях к метформину среди прочих есть возраст старше 80 лет. Однако имеющиеся к настоящему времени многочисленные данные о профиле безопасности метформина позволяют считать возможным его применение при сахарном диабете 2 типа и в возрасте старше 80 лет при сохраненной функции почек (по данным клиренса креатинина) и при отсутствии противопоказаний к его применению.

Применение метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без избыточной массы тела и ожирения

В настоящее время окончательно сформировалась точка зрения, что метформин может и должен применяться у пациентов с сахарным диабетом 2 типа как при избыточной массе тела и ожирении, так и при нормальной массе тела.

Имеются исследования (Hosocawa K. и соавт., 2009; Yajima K. и соавт., 2004; Lund S. и соавт., 2007 и др.), в которых показана эффективность метформина при сахарном диабете 2 типа у лиц с нормальной массой тела, причем не меньшая по влиянию на снижение HbA1c по сравнению с лицами с избыточной массой тела. В этих же исследованиях установлена более высокая эффективность метформина по сравнению с акарбозой и эквивалентная эффективность при сравнении с репаглинидом.

Однако следует отметить, что сахарный диабет 2 типа при нормальной массе тела встречается значительно реже, чем при наличии избыточной массы тела и ожирения. Поэтому в группе пациентов с гипергликемией и нормальной массой тела следует исключить латентно протекающий аутоиммунный диабет 1 типа взрослых (LADA), а также сахарный диабет, вызванный хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы и другие формы симптоматического сахарного диабета.

Применение метформина с целью профилактики сахарного диабета 2 типа

Ранее мы называли факторы риска развития сахарного диабета 2 типа. Наиболее значимый риск сахарного диабета 2 типа отмечается у лиц с избыточной массой тела, ожирением, метаболическим синдромом и, конечно, у тех, кто уже вошел в группу предиабета (нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе).

Установлено, что нормализация образа жизни (режим физической активности, правильное питание, нормализация массы тела) снижает риск развития сахарного диабета 2 типа весьма значительно — на 58%, однако, к сожалению, далеко не все пациенты после достижения поставленной цели остаются в дальнейшем приверженцами здорового образа жизни, и эффект лечения исчезает.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Эффективность метформина в профилактике сахарного диабета 2 типа убедительно показана в исследовании DPP (Diabetes Prevention Programe), в котором принимали участие 2161 человек с нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением (индекс массы тела ≥30 кг/м²), средний возраст участников исследования 54 года. Все пациенты принимали метформин в течение 3 лет. Анализ результатов исследования показал, что метформин снижает риск развития сахарного диабета 2 типа на 31%, причем этот эффект метформина сохраняется у 83% пациентов после окончания лечения.

В Рекомендациях Американской диабетологической ассоциации «Ведение пациентов с сахарным диабетом» (2017) указано, что наиболее целесообразно при нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе назначать метформин следующим категориям пациентов:

- моложе 60 лет,
- ИМТ≥35 кг/м²,
- женщины с гестационным сахарным диабетом в анамнезе.

Кроме того, пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак должны снизить массу тела не менее чем на 7% по сравнению с исходной и не менее 150 минут в неделю заниматься такими умеренными физическими нагрузками, как ходьба. Предлагается также проводить выявление и лечение модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, обследование пациентов с предиабетом проводить не реже 1 раза в год с целью выявления сахарного диабета.

Методика лечения метформином

В большинстве случаев лечение начинают с дозы 500-850 мг во время или после ужина. Как правило, эта доза хорошо переносится, не вызывает диспепсических явлений. Далее, приблизительно через 7-14 дней, дозу увеличивают до 1000-1700 мг в сутки (500 мг во время завтрака и 500 мг во время ужина или 850 мг во время завтрака и ужина), а в последующем при хорошей переносимости и с учетом результатов исследования гликемии через каждые 7-14 дней дозу постепенно повышают до 2000-2500 мг в сутки или до 850 мг 3 раза в сутки. Указанная доза препарата является среднетерапевтической и именно она через несколько недель вызывает реальный терапевтический эффект. Допустимая максимальная доза метформина — 3000 мг в сутки, она применяется при отсутствии эффекта от среднетерапевтической дозы. Суточную дозу 3000 мг можно распределить таким образом: 2 таблетки по 1000 мг во время завтрака, 1 таблетка 1000 мг во время ужина. Следует отметить, что суточные дозы больше 2000 мг могут вызывать выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты. У большинства пациентов удается получить хороший терапевтический эффект при использовании метформина в суточной дозе 2000 мг.

Развитие определенных эффектов метформина зависит от его суточной дозы.

- Анорексигенный эффект развивается при использовании суточной дозы 1500 мг.
- Положительное влияние на липидный спектр начинает проявляться с суточной дозы 1000 мг и достигает максимума при суточной дозе 2500-3000 мг.
- Инсулинорезистентность снижается при суточной дозе 1500-3000 мг; гликемия начинает снижаться уже нередко даже при использовании суточной дозы 500 мг, но более значительное снижение гликемии отмечается при применении суточной дозы 1500 мг и более.
- Вместе с тем следует учесть, что не всегда максимально высокие дозы метформина вызывают наибольший антигипергликемический эффект, но могут вызвать побочные эффекты (в этом случае необходимо вносить коррективы в программу лечения диабета у данного пациента, обсудить возможности комбинированного применения гипогликемизирующих препаратов, более строгого соблюдения рекомендованной диеты и режима физической активности).

Во время лечения метформином следует воздержаться от употребления алкоголя.

Возможные побочные эффекты метформина

- Гастроинтестинальные побочные эффекты могут наблюдаться у 10-20% пациентов, особенно в начале лечения, и проявляются снижением аппетита (при ожирении и избыточной массе тела это эффект положительный), ощущением металлического привкуса во рту и тошноты, рвотой, диареей, болями в животе. Следует отметить, что гастроинтестинальные побочные эффекты чаще наблюдаются в начале лечения метформином и при назначении сразу больших доз препарата. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта во многом обусловлены снижением абсорбции глюкозы в кишечнике и усилением процессов брожения. По мере дальнейшего приема метформина гастроинтестинальные побочные явления уменьшаются и исчезают.

С целью предупреждения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется принимать метформин во время еды или после еды, кроме того, лечение следует начинать с небольших доз, постепенно повышая их до оптимальных.

- Кожные и аллерические рекции в виде кожного зуда, сыпей, эритемы наблюдаются редко.
- Нарушение всасывания витамина B_{12} в кишечнике возможно, но наблюдается не часто, а развитие мегалобластной B_{12}-дефицитной анемии при лечении метформином — явление исключительно редкое. Однако содержание витамина B_{12} в крови рекомендуется определять 2 раза в год.
- Развитие молочнокислого ацидоза — самое опасное для жизни пациента осложнение, которое исключительно редко развивается при лечении метформином. Молочнокислый ацидоз (лактат-ацидоз) обусловлен стимуляцией анаэробного гликолиза и накоплением молочной кислоты в крови более 4 ммоль/л. Способствовать развитию лактат-ацидоза могут гипоксические состояния любого генеза, недостаточность кровообращения и гипоперфузия тканей, печеночная недостаточность, нарушение функции почек, хронический алкоголизм.

Частота развития лактат-ацидоза при лечении метформином крайне низкая. Так, например, в метаанализе Salpeter S. и соавт. (2003) показано, что частота развития лактат-ацидоза при лечении метформином составляет 8,4 случая на 100 тыс. человеко-лет, а в группе пациентов, не принимавших метформин, а получавших плацебо или другие антигипергликемические препараты — 9 на 100 тыс. человеко-лет.

В настоящее время убедительно доказано, что частота развития лактат-ацидоза у пациентов с сахарным диабетом на фоне приема метформина и без него практически одинакова. В большинстве случаев развитие лактат-ацидоза у пациентов с сахарным диабетом на фоне лечения метформином бывает обусловлено не самим метформином, а наличием или присоединением соматических заболеваний, способствующих или вызывающих развитие лактат-ацидоза. Поэтому перед началом лечения метформином необходимо тщательное обследование пациента и исключение противопоказаний к приему препарата. В ходе лечения метформином необходимо анализировать состояние пациента. При появлении выраженных болей в мышцах, мышечной слабости, общего недомогания, выраженных болей в животе следует временно прекратить лечение метформином и проверить содержание в крови молочной кислоты (в норме 0,5-1,5 ммоль/л, развитие молочнокислого ацидоза происходит при содержании молочной кислоты в крови более 4 ммоль/л).

Противопоказания к лечению метформином

- Гиперкетонемическая прекома или кома, развитие легкого или умеренно выраженного кетоацидоза;
- развитие лактатацидоза любой степени выраженности;
- нарушение функции почек с уровнем скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин;
- значительное нарушение функции печени;
- заболевания органов дыхания или сердечно-сосудистой системы острые или хронические, сопровождающиеся развитием тканевой гипоксии (дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, шок);
- острые заболевания, протекающие с риском нарушения функции почек (дегидратация при диарее, рвоте; острые инфекции, сепсис);
- рентгенологические исследования с применением йодосодержащих рентгеноконтрастных веществ (необходима временная отмена метформина);
- обширные оперативные вмешательства или тяжелые травмы (обычно в этих ситуациях требуется инсулинотерапия);
- B_{12}-дефицитная анемия и другие выраженные анемии (нарушается всасывание витамина B_{12} и создаются предпосылки для развития тканевой гипоксии);
- хронический алкоголизм и острое отравление алкоголем;
- беременность и лактация.

Детям метформин можно назначать после 10 лет при отсутствии противопоказаний.

Препарат глюкофаж лонг (продленная форма глюкофажа)

Глюкофаж лонг — новая таблетированная форма метформина с пролонгированным действием. Препарат создан по уникальной технологии. Таблетка глюкофаж лонг состоит из двойной гидрофильно-полимерной матриксной системы. Метформинсодержащие частицы (внутренняя фаза) погружены во внешний матрикс, составляющий «тело» таблетки (по типу «гель внутри геля»). После приема внутрь метформин из внутреннего слоя диффундирует через внешний полимерный матрикс и высвобождается для последующего всасывания. В отличие от обычного

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

метформина, глюкофаж лонг дольше находится в желудке. Благодаря инновационной технологии препарата постоянное и медленное высвобождение метформина обеспечивается на протяжении 24 часов, причем максимальная концентрация достигается уже через 7 часов после приема. Глюкофаж лонг можно принимать во время ужина 1 раз в сутки, в случае необходимости возможен прием 2 раза в сутки.

Методика применения глюкофажа лонг:

- препарат выпускается в таблетках по 500 и 750 мг. Таблетки принимают во время еды — во время ужина (1 раз в день) или во время завтрака и ужина (2 раза в день);
- обычно начальная доза глюкофажа лонг 500 мг (1 таблетка) 1 раз в день во время ужина. Далее в зависимости от содержания глюкозы в крови через каждые 10-15 дней дозу медленно увеличивают на 500 мг до максимальной суточной дозы, которая составляет 2000 мг (4 таблетки по 500 мг) 1 раз в день во время ужина. Если максимальная суточная доза в 2000 мг в 1 прием не обеспечивает контроля гликемии, можно ее разделить на 2 приема — 2 таблетки по 500 мг во время завтрака и 2 таблетки по 500 мг во время ужина;
- лечение таблетками глюкофаж лонг по 750 мг рекомендуется проводить следующим образом. Начальная доза — 1 таблетка 750 мг во время ужина 1 раз в день. Через 10-15 дней при необходимости (т. е. при отсутствии контроля гликемии) рекомендуются 2 таблетки по 750 мг во время ужина (1 раз в день), в последующем при отсутствии эффекта доза повышается до 3 таблеток по 750 мг во время ужина (1 раз в день);
- при переходе с обычного глюкофажа на глюкофаж лонг его начальная доза должна быть равна суточной дозе обычного глюкофажа;
- если пациенты получают лечение таблетками метформина с обычным высвобождением лекарства в суточной дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендуется переход на глюкофаж лонг;
- если прием глюкофажа лонг даже в дозе 3 таблетки по 750 мг не позволяет добиться контроля гликемии, то возможен переход на метформин с обычным высвобождением (при хорошей переносимости) в суточной дозе 3000 мг или, что более целесообразно, на комбинацию глюкофажа с другими антигипергликемическими препаратами.

Глюкофаж лонг обладает доказанными преимуществами по сравнению с метформином обычного высвобождения:

- лучшая переносимость (перевод пациентов с обычного метформина на глюкофаж лонг сопровождается снижением на 50-60% любых гастроинтестинальных побочных эффектов и диареи); имеются исследования, показавшие отсутствие нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у 60-100% пациентов при лечении глюкофажем лонг;
- возможность принимать однократно во время ужина всю суточную дозу препарата, что повышает приверженность пациентов к лечению;
- в ряде исследований показано достоверно более значимое снижение HbA1c при лечении глюкофажем лонг по сравнению с метформином обычного высвобождения.

Противопоказания к глюкофажу лонг те же, что для метформина обычного высвобождения.

Лечение тиазолидиндионами (глитазонами)

Тиазолидиндионы — вторая группа препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность, являются синтетическими лигандами PPAR-γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor — PPAR).

PPAR — это семейство (группа) ядерных рецепторов, активирующих экспрессию и активность целого ряда генов, контролирующих активность ключевых ферментов и транспортных белков углеводного и жирового обмена.

Описаны три изоформы PPAR: PPAR-α; PPAR-γ и PPAR-β/δ.

О функции PPAR-γ — см. выше (в разделе, посвященном механизмам инсулинорезистентности при СД 2 типа). Здесь же подчеркнем, что PPAR-γ-рецепторы играют важнейшую роль в обмене углеводов и липидов, снижение функции этих рецепторов — один из ведущих факторов патогенеза инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа. PPAR-γ экспрессируются в жировой ткани, тонкой кишке, макрофагах, в незначительном количестве — в сердце и скелетной мускулатуре.

Приводим основные сведения о PPAR-α и PPAR-β/δ, которые участвуют в регуляции обмена липидов, углеводов. Активируются эти рецепторы не тиазолидиндионами, а другими классами препаратов (в частности PPAR-α активируются фибратами).

PPAR-α экспрессируются в печени, бурой жировой ткани, почках, скелетных мышцах и миокарде и выполняют следующую роль:

- регуляция обмена липидов:

— активированные рецепторы PPAR-α влияют на транскрипцию генов липопротеинов, что приводит к увеличению уровня ЛПВП и снижению ЛПОНП, богатых триглицеридами (это снижает уровень триглицеридов в крови), снижению количества мелких, плотных частиц ЛПОНП, играющих исключительно важную роль в развитии атеросклероза;
— стимулируют выведение холестерина из клеток и запускают обратный его транспорт — механизм, посредством которого избыток холестерина выводится из организма вместе с желчью;
— регуляция липолиза и окисления жирных кислот (в печени, миокарде, мышцах);
- антиатерогенный эффект;
- противовоспалительный эффект;
- регуляция пищевого поведения;
- участие в регуляции метаболизма аминокислот.

PPAR-β/δ экспрессируются практически во всех тканях, но преимущественно в печени, жировой ткани, коже, мышцах и выполняют следующие функции:
- активируют окисление жирных кислот в скелетных мышцах, в жировой ткани;
- участвуют в обратном транспорте холестерина из клеток в печень;
- замедляют прогрессирование атеросклероза;
- участвуют в контроле массы тела;
- повышают чувствительность тканей к инсулину; регулируют пролиферацию и апоптоз клеток;
- участвуют в процессах ремоделирования мышечной ткани, в том числе миокарда, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов.

К тиазолидиндионам относятся розиглитазон и пиоглитазон. Розиглитазон с 2011 года в Европе больше не применяется в связи с неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему, увеличением риска развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности. В США доступ к розиглитазону резко ограничен. Далее будет обсуждаться только пиоглитазон.

Механизм действия тиазолидиндионов (пиоглитазона) заключается в следующем.
- Тиазолидины проникают в клеточные ядра адипоцитов, скелетной мускулатуры, гепатоцитов, связываются там с рецептором, который называется активируемый пролифератором пероксисом рецептор-гамма (peroxisome proliferator activated receptor gamma — PPAR-γ).
- Активируясь при связывании с тиазолиндионами, PPAR-γ-рецепторы вызывают экспрессию ряда генов, участвующих в регуляции обмена глюкозы и адипогенезе. В итоге тиазолидиндионы (пиоглитазон) понижают инсулинорезистентность в периферических тканях (жировой ткани, скелетной мускулатуре, печени) и повышают чувствительность тканей к инсулину.

Эффекты тиазолидиндионов

1. Тормозится глюконеогенез в печени.
2. Повышается чувствительность адипоцитов к инсулину и тормозится липолиз, что приводит к снижению уровня СЖК в крови, и это способствует снижению инсулинорезистентности.
3. Снижается концентрация триглицеридов в крови.
4. Повышается уровень ЛПВП.
5. Улучшается фибринолиз за счет снижения синтеза ингибитора активатора плазминогена-1.
6. Ингибируется экспрессия ФНО-α, резистина, интерлейкина-1 (эти вещества участвуют в развитии инсулинорезистентности, при снижении их синтеза инсулинорезистентность уменьшается).
7. Увеличивается количество и активность переносчиков глюкозы в клетку GLUT-1 и GLUT-2 в мышечной и жировой ткани.
8. Повышается секреция адипонектина адипоцитами, а он повышает чувствительность к инсулину гепатоцитов и мышечной ткани.
9. Повышается чувствительность инсулиновых рецепторов.

Основные **показания** к тиазолидиндионам (пиоглитазону):
- в качестве монотерапии больных сахарным диабетом 2 типа при непереносимости метформина или противопоказаниях к нему;
- в комбинации с метформином при недостаточной эффективности метформина, применяемого в оптимальной дозе;
- в комбинации с препаратом сульфонилмочевины при недостаточной эффективности монотерапии препаратом сульфонилмочевины.

Неоднозначно отношение к комбинации пиоглитазона с препаратами инсулина. Эта комбинация может дополнительно снизить величину HbA1c и позволит улучшить контроль заболевания. В то же время сочетание инсулина и пиоглитазона увеличивает задержку жидкости в организме, усугубляет симптомы имеющейся сердечной недостаточности или провоцирует ее развитие. В Рекомендациях Американской ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета «Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

сахарного диабета 2 типа» (2012) в приведенных алгоритмах применение пиоглитазона в составе комбинированной терапии, включающей в том числе инсулин, допускается.

В «Консенсусе совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» (2011) и «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов (2017) комбинация тиазолиндионов и инсулина признана нерациональной и не рекомендуется.

В исследованиях DREAM (Diabetes Reduction Approaches with rampiril and rosiglitazone Medications) и ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) была показана возможность снижения риска развития СД 2 типа у лиц с предиабетом и способность розиглитазона тормозить прогрессирование СД 2 типа. Однако, как указывалось ранее, розиглитазон в Европе больше не применяется. В настоящее время, как указывается в Национальном руководстве России «Эндокринология» (2012), тиазолиндионы не показаны для широкого применения с целью профилактики сахарного диабета 2 типа.

Пиоглитазон выпускается в таблетках под названиями актос (таблетки 30 мг), диабнорм (таблетки 15 и 30 мг), пиоглит (таблетки 15 и 30 мг), назначается по 15-30 мг в сутки 1 раз в день, возможно увеличение дозы до максимальной суточной 45 мг.

В отличие от препаратов сульфонилмочевины и инсулина, не вызывает гипогликемии.

Возможные побочные эффекты тиазолидиндионов

- Задержка жидкости в организме и появление или увеличение отеков. Предполагается, что увеличение реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах является одной из причин появления отеков. Обсуждается также роль в развитии отеков повышения сосудистой проницаемости, обусловленной повышением активности NO-синтетазы эндотелиоцитов и синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста под влиянием тиазолидиндионов. Следует отметить, что частота отеков возрастает при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и лечении инсулином.
- Развитие сердечной недостаточности наблюдается менее чем в 1% случаев и обычно у тех пациентов, которые ранее перенесли нарушение сократительной функции миокарда. Следует отметить, что к развитию сердечной недостаточности предрасполагает комбинированное лечение тиазолидиндионами и инсулином, избыточная масса тела или ожирение, пожилой возраст, наличие почечной недостаточности, одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление поваренной солью. Если пациент страдал сердечной недостаточностью, то на фоне лечения тиазолидиндионами она усугубляется. Перед назначением тиазолидиндионов целесообразно проверить сократительную функцию миокарда, особенно при наличии факторов риска ее развития, а при появлении симптомов сердечной недостаточности на фоне лечения тиазолидиндионами прием этих препаратов следует прекратить. Возможными механизмами развития сердечной недостаточности под влиянием тиазолидиндионов являются задержка жидкости и увеличение массы тела.

 При назначении тиаолидиндионов необходимо учитывать следующие факторы риска развития сердечной недостаточности:
 - инфаркт миокарда, выраженная ишемическая болезнь сердца в анамнезе;
 - артериальная гипертензия;
 - гипертрофия левого желудочка;
 - поражение митрального или аортального клапана, значительно выраженное;
 - возраст старше 70 лет;
 - предшествующие отеки, особенно выраженные и длительные;
 - увеличение массы тела, появление отеков на фоне лечения тиазолидиндионами;
 - наличие хронической почечной недостаточности;
 - сопутствующее лечение инсулином.
- Увеличение массы тела наблюдается на фоне монотерапии тиазолидиндионами и особенно выражено при сочетании тиазолидиндионов с сульфонилмочевинными гипогликемизирующими средствами и препаратами инсулина. Одновременно происходит перераспределение жира — увеличивается объем подкожной жировой клетчатки и уменьшается количество висцерального жира.
- Повышение риска развития остеопороза и частоты переломов, особенно у женщин в постменопоаузальном периоде и у лиц, имеющих факторы риска остеопороза.
- Анемия — наблюдается редко (всего лишь у 1-1,6% пациентов)
- Повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз бывает редко. Пиоглитазон считается практически негепатотропным препаратом.

Противопоказания к лечению тиазолидиндионами

- Сахарный диабет 1 типа;
- кетоацидоз;
- сердечная недостаточность III-IV классов по Нью-Йоркской классификации (некоторые эндокринологи считают, что противопоказанием является любая степень сердечной недостаточности);
- увеличение уровня печеночных аминотрансфераз более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы;
- остеопороз;
- почечная недостаточность;
- беременность и лактация;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием исследований и наблюдений у лиц моложе 18 лет);
- острый коронарный синдром.

Препараты, стимулирующие секрецию инсулинов (секретагоги)

Эта группа включает 2 подгруппы препаратов: производные сульфонилмочевины и несульфонилмочевинные секретагоги (глиниды).

Препараты сульфонилмочевины

Механизм действия

Производные сульфонилмочевины могут проявить гипогликемизирующий эффект только при сохраненной способности инсулярного аппарата к секреции инсулина. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины заключается в следующем.

- На поверхности β-клеток препараты сульфонилмочевины связываются со специфическими рецепторами плазматической мембраны, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых калиевых каналов.
- Роль этих каналов в регуляции инсулиновой секреции является ключевой. Под влиянием препаратов сульфонилмочевины АТФ-зависимые калиевые каналы закрываются, что ведет к изменению мембранного потенциала, деполяризации клеточной мембраны, открытию Ca^{2+}-каналов и поступлению ионов кальция внутрь β-клетки. В результате повышается концентрация внутриклеточного кальция, благодаря чему стимулируется секреция инсулина.

Наибольшим сродством к специфическим рецепторам и K-каналам обладает глибенкламид, он сильнее других препаратов сульфонилмочевины стимулирует секрецию инсулина.

Следует отметить, что препараты сульфонилмочевины значительно повышают чувствительность β-клеток к глюкозе крови, стимуляция секреции инсулина возможна только при еще сохраненной функции β-клеток. При оптимальном назначении препаратов сульфонилмочевины стимулированный ими выброс инсулина способствует более адекватному усвоению углеводов пищи. При назначении чрезмерных доз препаратов сульфонилмочевины и особенно при продолжающемся нарушении диеты и злоупотреблении углеводами происходит постоянная гиперстимуляция β-клеток, нивелирование пищевых колебаний инсулина (т. е. выброса инсулина в ответ на прием пищи), что может способствовать гипогликемиям и даже усилению инсулинорезистентности. Однако указанные эффекты наиболее характерны для глибенкламида по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины.

Препараты сульфонилмочевины обладают также экстрапанкреатическими эффектами (правда, они значительно менее выражены по сравнению с панкреатическим эффектом):

- в небольшой степени увеличивают количество рецепторов к инсулину и повышают активность глюкозотранспортных белков в жировой и мышечной ткани (это в большей мере относится к глимепириду), что способствует уменьшению инсулинорезистентности;
- стимулируют секрецию соматостатина, тем самым в определенной степени подавляется секреция контринсулярного гормона глюкагона (соматостатин угнетает его выделение α-клетками островков Лангерганса);
- уменьшается глюконеогенез. Однако многие считают, что экстрапанкреатические эффекты препаратов сульфонилмочевины проблематичны, окончательно не доказаны.

Характеристика основных препаратов сульфонилмочевины

Глибенкламид

Глибенкламид (манинил, даонил, глюкокар, глибурид, бетаназ и др.) выпускается в таблетках по 5 мг. Препарат принимают внутрь за 30 мин. до еды 1 раз в день утром в первоначальной дозе 5 мг (у пожилых и ослабленных пациентов первоначальная доза составляет 2,5 мг). При отсутствии эффекта доза постепенно повышается на 2,5 мг/сут с интервалом 3-5 дней под контролем уровня глюкозы в крови до достижения суточной дозы, компенсирующей углеводный обмен. Суточная доза глибенкламида колеблется от 2,5 до 15 мг.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Обычно практические эндокринологи стараются не превышать суточную дозу 15 мг, увеличение дозы до 20 мг у большей части пациентов не приводит к желаемому терапевтическому эффекту, а риск гипогликемии возрастает. Если суточная доза превышает 10 мг, целесообразно разделить ее на 2 приема, при этом 2/3 всей суточной дозы принимают за 30 минут до завтрака, 1/3 суточной дозы — за 30 минут до ужина.

Начало гипогликемизирующего эффекта глибенкламида развивается через 40 минут после приема. Пик концентрации препарата достигается через 2 ч и сохраняется около 6 ч, максимальная концентрация инсулина в крови создается через 1,5-4 ч, длительность действия глибенкламида колеблется от 12 до 16 ч (по некоторым данным, до 24 ч).

Абсолютная биодоступность глибенкламида в таблетках по 5 мг составляет 49-50%, период полувыведения колеблется от 3 до 16 часов. Глибенкламид метаболизируется в печени с образованием 5 метаболитов, два из которых обладают выраженной гипогликемизирующей активностью и способностью к аккумуляции, что может способствовать затяжному течению гипогликемии, развившейся на фоне лечения глибенкламидом. Препарат имеет двойной путь выведения — через почки и через желудочно-кишечный тракт.

Глибенкламид обладает самой выраженной гипогликемизирующей способностью и чаще других препаратов сульфонилмочевины вызывает гипогликемии, нередко затяжные.

Глибенкламид микронизированный — выпускается в таблетках по 1,5 и 3,5 мг и представляет собой форму глибенкламида с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Принятый внутрь микронизированный глибенкламид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Полное высвобождение микронизированного глибенкламида происходит в течение 5 минут, максимальная концентрация препарата и инсулина в крови создается уже через 30 минут после приема, и это обеспечивает оптимальный и быстрый контроль постпрандиальной гликемии. Длительность действия микронизированного глибенкламида — 20-24 ч. Препарат принимают 2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 14 мг.

Начать лечение можно с дозы 1,75 мг 1 раз в сутки. При недостаточной эффективности этой дозы под контролем гликемии постепенно повышают дозу до необходимой. Средняя суточная доза — 2 таблетки по 1,75 мг (т. е. 3,5 мг).

При необходимости приема более высоких доз рекомендуется принимать таблетки по 3,5 мг 1 раз в день, постепенно повышая дозу до среднесуточной 10,5 мг (3 табл.) или до максимальной суточной дозы 14 мг (4 табл.). Микронизированный глибенкламид принимают за 30 минут до еды, большие суточные дозы (больше 2 таблеток) принимают в два приема (один прием — до завтрака и второй прием — перед ужином).

Фармакокинетические особенности микронизированного глибенкламида (приближенность максимума эффекта препарата ко времени максимальной гипергликемии после приема пищи, возможность получения эффекта контроля гликемии в меньших дозах по сравнению с традиционным глибенкламидом) обусловливают меньшую частоту гипогликемий по сравнению с обычной формой препарата.

Кардиотропные эффекты глибенкламида. В настоящее время активно обсуждается влияние препаратов сульфонилмочевины, и в первую очередь глибенкламида, на сердечно-сосудистую систему и безопасность их применения с этой точки зрения.

Как указывалось выше, основной механизм действия глибенкламида и других препаратов сульфонилмочевины заключается в их связывании со специфическими рецепторами SUR-1 на поверхности β-клеток. Эти рецепторы интегрированы в калиевые АТФ-зависимые каналы. После взаимодействия препаратов сульфонилмочевины с рецепторами калиевые каналы β-клеток закрываются, изменяется мембранный потенциал, деполяризация клеточной мембраны, открываются кальциевые каналы, поступление ионов кальция внутрь β-клетки стимулирует секрецию инсулина.

Таким образом, гипогликемизирующий эффект препаратов сульфонилмочевины связан с закрытием АТФ-зависимых K-каналов (КАТФ-каналы). КАТФ-каналы участвуют в регуляции обменных процессов в разных тканях (β-клетки, миокард, коронарные артерии, гладкомышечные клетки сосудов, ткань мозга).

Особенно важна роль КАТФ-каналов в осуществлении механизма ишемического прекондиционирования.

Ишемическое прекондиционирование (ишемическая предподготовка) впервые было описано Murry, Jennings и Reiter в 1986 г. и определено как «повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии».

Определение, сделанное А. В. Туриным и соавт. в 1997 г., обозначает ишемическое прекондиционирование (феномен прерывистой ишемии или метаболической адаптации) как адаптивный фе-

Таблица 89.23. Роль К-АТФ-зависимых каналов в различных тканях

Ткань	Физиологический стимул	Ответ	Терапевтическая цель
β-Клетки поджелудочной железы	гипергликемия	↑ секреции инсулина	закрытие каналов при СД 2 типа
Кардиомиоциты	гипоксия	↓ нагрузки на сердце	открытие каналов при ИБС
Гладкомышечные клетки коронарных артерий	гипоксия нейротрансмиттеры	вазодилятация	открытие каналов при ИБС

номен, возникающий после одного или нескольких коротких промежутков ишемии-реперфузии и заключающийся в повышении устойчивости миокарда к повреждающему действию длительного периода ишемии и реперфузии.

Таким образом, ишемическое прекондиционирование — важнейший защитный механизм, который включается во время эпизода ишемии и позволяет миокарду пережить этот эпизод, лучше (легче) перенести его, адаптироваться к нему. Этот феномен предохраняет миокард от повреждения во время последующих периодов ишемии, чередующихся с периодами полной или почти полной реперфузии.

Ведущая роль в осуществлении механизма ишемического прекондиционирования принадлежит открытию КАТФ-каналов кардиомиоцитов и коронарных артерий под влиянием стимуляции аденозином А1-аденозиновых рецепторов.

Известно, что открытие КАТФ-каналов способствует расширению коронарных и других артерий и снижению артериального давления.

У больных сахарным диабетом ишемическое прекондиционирование может быстро истощаться или слабо запускаться, быть недостаточно выраженным (Pantos C., Mourouzis I., 2007).

Таким образом, для больного сахарным диабетом важно, чтобы наряду с закрытием калиевых каналов β-клеток и повышением секреции инсулина калиевые каналы кардиомиоцитов и коронарных артерий оставались открытыми или подвергались лишь незначительному влиянию со стороны препаратов сульфонилмочевины.

В табл. 89.23 представлена роль K+-АТФ-зависимых каналов в различных тканях.

Установлено, что различные препараты сульфонилмочевины имеют различную степень селективности к калиевым каналам сердечно-сосудистой системы, в частности, глибенкламид является неселективным блокатором K+-АТФ-зависимых каналов, то есть наряду с закрытием калиевых каналов β-клеток закрываются каналы кардиомиоцитов и коронарных артерий, что может нарушить процесс защитного ишемического прекондиционирования и затруднить дилатацию коронарных артерий.

Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно предрасположенных к ишемической болезни сердца и часто ею страдающих, важно, чтобы препараты сульфонилмочевины не оказывали отрицательного влияния на K+-АТФ-каналы миокарда и коронарных артерий (т. е. не закрывали их или чтобы это воздействие на них было как можно менее выраженным).

В настоящее время имеется ряд экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих выраженную способность глибенкламида угнетать процессы ишемического прекондиционирования в миокарде в связи с закрытием К-АТФ-каналов, что в ряде случаев может омрачать жизненный прогноз пациента, особенно при сочетании сахарного диабета и ишемической болезни сердца.

Угнетение ишемического прекондиционирования глибенкламидом показано H. J. Maddok, S. M. Siedleska, D. M. Yellon (2004) на экспериментальной модели инфаркта миокарда и на образцах миокарда правого предсердия, взятых у кардиохирургических больных (M. Laubani, A. Fowler, N. Standen, M. Galinanes, 2005) и подвергнутых воздействию глибенкламида.

Актуальное исследование по влиянию глибенкламида на ишемическое прекондиционирование выполнено Proks P. (2007). В этом исследовании в эксперименте на крысах установлено, что глибенкламид полностью блокирует защитные эффекты ишемического прекондиционирования, в то время как гликлазид не препятствовал развитию ишемического прекондиционирования и защите миокарда.

По мнению S. P. Jonsen, T. B. Monster, M. I. Olsen и соавт. (2006), относительный риск инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

2 типа, принимающих неселективный препарат сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид), составил 2,07 и был достоверно выше, чем среди больных, получающих селективные препараты сульфонилмочевины, в частности, глимепирид.

Опубликованы результаты большого популяционного исследования по данным Датского национального регистра (Schramm T. K. и соавт., 2011) с включением в анализ 107806 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших лечение секретагогами или метформином в виде монотерапии в течение 3,3 лет. Установлено достоверное повышение риска общей и комбинированной сердечно-сосудистой смертности (острый инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) при терапии глибенкламидом у пациентов как без инфаркта миокарда, так и с инфарктом миокарда в анамнезе.

В 2009 г. опубликованы результаты анализа Украинского национального регистра (Khalangat M. и соавт.), включавшего 64288 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, лечившихся глибенкламидом (50341 человек), глимепиридом (2479 пациентов) или гликлазидом (11368 человек). Установлено, что лечение гликлазидом и глимепиридом ассоциировалось с достоверно меньшим риском общей смертности по сравнению с глибенкламидом: OR 0,33 (95% ДИ 0,26-0,41); $p<0{,}001$ и OR 0,605 (95% ДИ 0,413-0,886); $p<0{,}001$ соответственно. В отношении сердечно-сосудистой смертности достоверное снижение риска по сравнению с глибенкламидом отмечено только в группе пациентов, получавших гликлазид: OR 0,29 (95% ДИ 0,21-0,38); $p<0{,}001$.

Заслуживают внимания данные Thisted H. и соавт. (2006) и Jonhsen S. P. и соавт. (2006), показавшие повышение риска развития инфаркта миокарда и ухудшения выживаемости после него у пациентов, лечившихся глибенкламидом.

В настоящее время препараты сульфонилмочевины предлагают подразделять на неселективные и сравнительно селективные блокаторы K+-АТФ-каналов. Глибенкламид является неселективным блокатором K+-АТФ-каналов β-клеток и K+-АТФ-каналов миокарда и коронарных артерий, нарушающим эффекты ишемического прекондиционирования. К селективным блокаторам K+-АТФ-каналов, блокирующим эти каналы только в β-клетках и не влияющим (или незначительно влияющим) на K+-АТФ-каналы миокарда и коронарных артерий, относятся, прежде всего, гликлазид и глимепирид.

Учитывая вышеизложенное, следует выделять категории пациентов с сахарным диабетом 2 типа, назначение которым глибенкламида может быть сопряжено с повышенным риском: люди пожилого возраста (у них чаще бывают гипогликемии на фоне лечения глибенкламидом, а гипогликемии провоцируют обострение ишемической болезни сердца); пациенты с различными формами ишемической болезни сердца и сердечной недостаточностью; пациенты с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин является противопоказанием к назначению глибенкламида); пациенты с автономной вегетативной нейропатией в связи со снижением или даже отсутствием способности распознавать гипогликемии, которые могут возникать на фоне лечения глибенкламидом.

Приведенные в этом разделе данные о кардиотропных эффектах глибенкламида не являются поводом для полной дискредитации глибенкламида, так как:

- глибенкламид является самым сильным среди современных препаратов сульфонилмочевины и позволяет добиваться целевых уровней HbA1c;
- эффективность лечения глибенкламидом и достижение компенсации СД 2 типа доказаны во многих международных исследованиях;
- глибенкламид доступен пациентам с точки зрения фармакоэкономики;
- глибенкламид снижает риск развития микрососудистых осложнений (исследование UKPDS и др.) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Конечно, необходимы новые обширные исследования с позиций доказательной медицины, чтобы сделать окончательный вывод о возможном негативном влиянии глибенкламида на сердечно-сосудистую систему пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Следует отметить, что имеются публикации (Wulfelle M. G. и соавт., 2008), в которых сообщается, что глибенкламид не оказывает негативного влияния на выживаемость больных с СД 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда и не повышает риск кардиоваскулярных событий и смерти. Следовательно, нужны дополнительные исследования по этому вопросу.

Заканчивая обсуждение глибенкламида, следует еще раз подчеркнуть, что при лечении глибенкламидом нужно помнить о высокой частоте гипогликемий и о возможной существенной прибавке массы тела. Предпочтение следует отдавать микронизированной форме глибенкламида.

Гликлазид

Гликлазид выпускается в виде оригинальных препаратов *диабетон MB* (делимые таблетки по 60 мг длительного действия с модифицированным высвобождением) и *диадеон*. Выпускаются также

дженерики гликлазида МВ (модифицированного высвобождения) в таблетках по 30 и 60 мг.

Прием пищи не оказывает влияния на интенсивность и скорость всасывания препарата в кишечнике.

Диабетон МВ имеет практически 100% биодоступность, максимальная концентрация препарата в крови создается приблизительно через 6 часов, длительность действия диабетона MR составляет 24 часа. Это удобно для пациента, так как позволяет принимать препарат 1 раз в день.

Начальная доза гликлазида МВ (диабетона MR) — 30 мг 1 раз в сутки (во время завтрака), максимальная суточная доза препарата — 120 мг в 1 прием.

Медленное высвобождение гликлазида МВ не только удобно для пациента, но и способствует восстановлению ранней секреции инсулина и снижению не только гликемии натощак, но и постпрандиальной, т. е. можно считать, что препарат способствует восстановлению секреции инсулина, приближающейся к нормальной.

Гликлазид МВ метаболизируется печенью и почками, до 70% препарата выводится с мочой в виде неактивных метаболитов. Гликлазид обладает высокой селективностью к сульфаниламидным рецепторам на поверхности β-клеток. Это объясняет замечательную особенность гликлазида: способность закрывать K+-АТФ-каналы β-клеток у него в 16 000 раз больше, чем возможность закрытия K+-АТФ-каналов миокарда и коронарных артерий. Данный факт объясняет оптимальную сердечно-сосудистую переносимость гликлазида.

В настоящее время установлены и доказаны следующие благоприятные эффекты гликлазида МВ (диабетона MR):

- достижение и поддержание в течение длительного срока целевых показателей компенсации у подавляющего количества пациентов;
- наличие нефропротективного эффекта. В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) в качестве основного препарата для лечения пациентов с СД 2 типа использовался гликлазид модифицированного высвобождения (диабетон MR). Установлено, что лечение диабетоном MR снижает риск развития нефропатии на 21%, а регресс проявлений нефропатии до нормализации показателей наблюдался у 20% пациентов. Нефропротективному эффекту диабетона MR может способствовать то обстоятельство, что метаболиты диабетона оказывают ангиопротективное действие за счет снижения тромбообразования и блокады перекисного окисления липидов;
- кардиопротективный эффект: как показало исследование ADVANCE, за 5 лет наблюдения у пациентов с СД 2 типа, лечившихся диабетоном MR, общая смертность снизилась на 14%, сердечно-сосудистая смертность — на 18%, частота коронарных инцидентов — на 14%;
- максимальная комплаентность: однократный прием во время завтрака и эффективное гипогликемизирующее действие в течение 24 часов;
- низкий риск гипогликемических эпизодов даже при приеме максимальной дозы 120 мг (<0,9 случаев на 100 пациентов в месяц);
- отсутствие прибавки массы тела даже при длительном применении препарата (доказано в исследовании ADVANCE);
- хорошая переносимость препарата;
- возможность применения диабетона MR даже у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени, коррекции дозы препарата в этой ситуации не требуется.

В связи с вышеуказанными благоприятными эффектами диабетона MR и на основании результатов исследования ADVANCE в инструкции к препарату зарегистрировано очень важное показание к применению: профилактика микроангиопатий (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых поражений (инфаркты миокарда, инсульт) у больных сахарным диабетом 2 типа за счет интенсивного контроля гликемии.

Начальная доза диабетона MR обычно 30 мг (в том числе лицам в возрасте старше 65 лет). Если эта доза обеспечивает адекватный контроль гликемии, ее используют для продолжения терапии в качестве поддерживающей дозы. При неадекватном контроле гликемии суточная доза последовательно увеличивается до 60, 90, 120 мг с интервалами 1 месяц (под контролем глюкозы крови).

При тяжелой почечной недостаточности и выраженном нарушении функции печени диабетон MR не назначается.

Несомненно, диабетон MR является одним из лучших препаратов сульфонилмочевины для лечения сахарного диабета 2 типа.

Глимепирид

Глимепирид (*амарил* — таблетки по 1, 2, 3 и 4 мг; глимегамма — таблетки по 2 и 6 мг).

Механизм действия глимепирида такой же, как и других препаратов сульфонилмочевины (см. выше), но в то же время он имеет определенные особенности действия, которые выгодно отличают его от других препаратов сульфонилмочевины:

- стимуляция преимущественно прандиальной секреции инсулина (в ответ на прием пищи) и

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

доказанная эффективность в отношении всех параметров углеводного обмена — эффективное снижение гипергликемии натощак, постпрандиальной гликемии и величины HbA1c (Shade D. S. и соавт., 1998);

- способность контролировать уровень гликемии в течение суток (Sonnenbend G. E. и соавт., 1997);
- инсулиносберегающая способность, т.е. минимальное стимулирующее воздействие на β-клетки и секрецию инсулина и в то же время наличие оптимального сахароснижающего эффекта (Muller G. и соавт., 1995);
- способность повышать чувствительность периферических тканей к инсулину (уменьшение инсулинорезистентности), в определенной мере эта способность объясняется повышением уровня адипонектина в крови и увеличением транслокации транспортера глюкозы ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-4 из внутриклеточного депо (микросом) в плазматическую мембрану клеток, что увеличивает поступление глюкозы в клетки (Tsunekava и соавт., 2003);
- редкая встречаемость гипогликемических реакций, особенно по сравнению с глибенкламидом, в том числе у пожилых и даже при физической нагрузке;
- не вызывает прибавку массы тела (Weitgasser R. и соавт., 2003);
- не требуется специальной коррекции дозы у пациентов с ожирением;
- обладает определенной селективностью к рецептору сульфонилмочевины SUR1 на поверхности β-клеток в составе K+-АТФ-каналов по сравнению с миокардом и практически не закрывает K+-АТФ-каналы миокарда и не угнетает ишемическое прекондиционирование; в связи с вышеуказанным можно говорить о сердечно-сосудистой безопасности глимепирида (Statton I. M. и соавт., 2000). Кардиопротективному эффекту препарата способствует также снижение агрегации тромбоцитов под его влиянием в связи с уменьшением синтеза тромбоксана;
- ингибирует глюконеогенез в печени.

Глимепирид обладает 100%-ной биодоступностью, максимальное снижение уровня глюкозы происходит в первые 2-3 ч после приема, период полувыведения составляет около 6-9 ч, длительность действия — 24 ч. Метаболизм глимепирида происходит в печени с образованием двух неактивных метаболитов, которые выделяются с мочой и калом.

Глимепирид применяется в первоначальной дозе 1 мг перед или во время завтрака 1 раз в день, далее при необходимости доза повышается с интервалами в 1-2 недели под контролем гликемии. Средняя терапевтическая доза глимепирида колеблется от 1 до 4 мг в сутки, максимальная доза — 6 мг в сутки. При переводе пациента на глимепирид с других препаратов сульфонилмочевины первоначальная доза также 1 мг 1 раз в сутки.

При тяжелом нарушении функции печени и почек глимепирид не применяется.

Глипизид

Глипизид (*антидиаб* в таблетках по 5 мг, *глибенез ретард* в таблетках по 5 и 10 мг).

Глипизид стимулирует секрецию инсулина β-клетками преимущественно после приема пищи, способствует устранению прандиальной и постпрандиальной гипергликемии, но при этом не наблюдается резко выраженной, чрезмерной гиперинсулинемии, в связи с этим гипогликемии при лечении глипизидом наблюдаются редко.

Щадящая стимуляция секреции инсулина способствует длительному сохранению функции β-клеток.

Имеются данные о внепанкреатических эффектах глипизида, что проявляется в снижении инсулинорезистентности и уменьшении продукции глюкозы печенью.

В настоящее время применяют преимущественно глипизид продленного действия. Максимальная концентрация препарата создается в крови через 6-12 ч, начало действия — уже через 2-3 ч после приема, длительность действия — около 24 ч. Выводится глипизид почками.

Начальная доза ретардной формы глипизида — 5 мг 1 раз в день во время завтрака (или перед завтраком), в последующем возможно постепенное повышение дозы с интервалами в 5-7 дней под контролем гликемии. Максимальная терапевтическая доза глипизида — 20 мг в сутки.

Гликвидон

Гликвидон (*глюренорм*) — выпускается в таблетках по 30 мг.

Для гликвидона характерны следующие фармакокинетические параметры: биодоступность 95%, начало развития гипогликемизирующего эффекта — через 1-1,5 ч после приема, максимальный эффект развивается через 2-3 ч, период полувыведения — около 2 ч, длительность действия препарата составляет около 8 ч (по некоторым данным, 10-12 ч). Выведение метаболитов гликвидона осуществляется печенью (95%).

Гликвидон хорошо контролирует прандиальную и постпрандиальную гликемию. Гипогликемические реакции развиваются редко.

Принято считать, что гликвидон (глюренорм) можно применять даже при заболеваниях почек. Гликвидон является препаратом выбора прежде всего у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей патологией почек (однако СКФ должна быть более 30 мл/мин) и недостаточным контролем постпрандиальной гликемии.

Первоначальная доза препарата обычно 15 мг 1 раз в день перед или во время завтрака. Затем при необходимости дозу повышают под контролем гликемии с интервалом в 5-7 дней до 120 мг в сутки, дозу делят на 2-3 приема.

Побочные эффекты препаратов сульфонилмочевины

Побочные эффекты препаратов сульфонилмочевины в определенной мере были указаны при обсуждении отдельных препаратов. Здесь же приводится резюме по этому важному для практического врача-эндокринолога вопросу.

- Гипогликемия — самый актуальный побочный эффект, обусловленный стимуляцией секреции инсулина. Наиболее часто гипогликемии наблюдаются при лечении глибенкламидом, причем в связи с длительным периодом его полувыведения и способностью к кумуляции гипогликемии могут быть затяжными и даже рецидивирующими. Следует еще раз отметить, что наиболее подвержены развитию гипогликемий лица пожилого возраста, пациенты с печеночной и почечной недостаточностью, с диабетической автономной вегетативной нейропатией, лица, страдающие хроническим алкоголизмом, пациенты, занимающиеся интенсивными физическими нагрузками.

 Наименьший риск развития гипогликемий — при лечении гликлазидом (диабетоном), глимепиридом (амарилом, глимегаммой), небольшой риск гипогликемий также при лечении глипизидом и гликвидоном (глюренормом).

 Основные симптомы гипогликемии и оказание помощи при ней приведены в разделе, посвященном лечению инсулином, и в главе «Лечение коматозных состояний при сахарном диабете».
- Прибавка массы тела обусловлена увеличением секреции инсулина и анаболическим эффектом его. Следует отметить, что наиболее выраженной способностью увеличивать массу тела обладает глибенкламид. Не увеличивают массу тела диабетон MR (доказано в исследовании ADVANCE) и глимепирид.
- Неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему и повышение сердечно-сосудистого риска в связи с подавлением эффекта ишемического прекондиционирования обсуждается прежде всего при лечении глибенкламидом (см. выше). Не увеличивают кардиоваскулярный риск гликлазид (диабетон MR даже снижает риск инфаркта миокарда и инсульта) и глимепирид.
- Аллергические реакции, кожные сыпи, металлический привкус во рту, диарея, лейкопения, тромбоцитопения — редкие побочные эффекты, но о возможности их развития следует помнить.

Эффекты взаимодействия препаратов сульфонилмочевины с некоторыми препаратами

Этот раздел важен для практического врача, потому что пациент может, наряду с препаратами сульфонилмочевины, одновременно принимать другие препараты, которые влияют на эффективность препаратов сульфонилмочевины, а иногда даже способствуют проявлению побочных эффектов.

Лекарственные средства, усиливающие действие препаратов сульфонилмочевины

Гипогликемизирующий эффект препаратов сульфонилмочевины может увеличиваться при одновременном лечении сульфаниламидами (они вытесняют препараты сульфонилмочевины из связи с транспортными белками и ингибируют их деградацию в печени); салицилатами; тетрациклинами; хинидином; H_2-блокаторами; ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ATII; β-адреноблокаторами; пиразоловыми производными; клофибратом; антикоагулянтами; дизопирамидом; парааминосалициловой кислотой; пентоксифиллином (вводимым внутривенно в больших дозах); ингибиторами моноаминоксидазы.

Здесь представлены только наиболее часто применяемые препараты, способные усилить гипогликемизирующие эффекты производных сульфонилмочевины. Следует отметить, что β-блокаторы способны также ослаблять ощущение предвестников гипогликемии.

Необходимо подчеркнуть, что при лечении препаратами сульфонилмочевины нельзя принимать алкоголь, так как он способствует развитию гипогликемии. Кроме того, глибенкламид может вызывать дисульфирамоподобную реакцию непереносимости алкоголя с ощущением тошноты, рвотой, потливостью, болями в животе, в области сердца, сильным покраснением лица.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Препараты, подкисляющие мочу (аммония хлорид, кальция хлорид) могут усилить гипогликемизирующий эффект препаратов сульфонилмочевины за счет уменьшения их диссоциации с транспортным белком и увеличения реабсорбции.

Для глибенкламида отмечено усиление его эффекта при приеме ципрофлоксацина.

Лекарственные средства, уменьшающие действие препаратов сульфонилмочевины

Гипогликемизирующий эффект препаратов сульфонилмочевины снижается на фоне приема глюкокортикоидов; эстрогенов, диазоксида, никотиновой кислоты; рифампицина (описано для глибенкламида), фенотиазинов; средств, ощелачивающих мочу.

Встречаются сообщения о том, что антагонисты кальциевых каналов могут снижать гипогликемизирующий эффект препаратов сульфонилмочевины, но, вероятно, этот эффект не имеет большого практического значения.

Эффект препаратов сульфонилмочевины (прежде всего глибенкламида) может ослабевать на фоне приема индометацина.

Элиминация препаратов сульфонилмочевины усиливается при одновременном приеме индукторов печеночных ферментов (барбитураты, рифампицин, кетоконазол), что может снизить гипогликемизирующий эффект.

Противопоказания к применению препаратов сульфонилмочевины

- Сахарный диабет 1 типа.
- Сахарный диабет панкреатогенный.
- Декомпенсация сахарного диабета 2 типа выраженная, с кетоацидозом или без кетоацидоза.
- Тяжелая печеночная и почечная недостаточность.
- Беременность и лактация.
- Гестационный сахарный диабет.

В отношении применения глибенкламида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей выраженной ишемической болезнью сердца абсолютно единодушной точки зрения нет. Однако, учитывая его негативное влияние на ишемическое прекондиционирование (см. выше), у этой категории пациентов применять его нецелесообразно. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа и выраженной ишемической болезнью сердца предпочтительнее назначать гликлазид (диабетон MR) или глимепирид.

Место препаратов сульфонилмочевины в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Алгоритмы ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа будут рассмотрены далее. Здесь же отметим, что, как правило, препаратом выбора, препаратом 1 ряда при лечении сахарного диабета 2 типа является метформин. Препараты сульфонилмочевины рекомендуются даже на первом этапе терапии в случае, если метформин не может быть применен по какой-либо причине (например, непереносимость, наличие противопоказаний). Кроме того, если монотерапия метформином в течение 3 месяцев на фоне здорового образа жизни не привела к достижению компенсации углеводного обмена, к лечению метформином можно добавить препараты сульфонилмочевины.

«Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа» (2015) сформулировал следующую позицию препаратов сульфонилмочевины:

- при HbA1c 6,5-7,5% препараты сульфонилмочевины не являются препаратами первого ряда, но могут назначаться при непереносимости или наличии противопоказаний к метформину. При этом не рекомендуется при такой величине HbA1c начинать лечение глибенкламидом в связи с его высокой гипогликемизирующей активностью. В последующем, при отсутствии эффекта от первоначальной стартовой терапии препараты сульфонилмочевины включаются в состав комбинированной пероральной терапии (например, с метформином);
- при HbA1c 7,6-9,0% в начале заболевания препараты сульфонилмочевины в комбинации с метформином могут быть применены уже на первом этапе лечения.

Несульфонилмочевинные стимуляторы секреции инсулина (несульфонилмочевинные секретогоги — глиниды)

В эту группу входят два препарата — натеглинид, который является производным D-фенилаланина, и репаглинид — производное бензойной кислоты (меглитинида).

Натеглинид (старликс) — выпускается в таблетках по 60, 120 и 180 мг.

Репаглинид (новонорм) — выпускается в таблетках по 0,5, 1 и 2 мг.

Механизм действия этих препаратов сходен с механизмом действия производных сульфонилмочевины, но имеются некоторые очень важные отличия. Глиниды связываются со специфически-

ми рецепторами к сульфонилмочевине β-клеток. Существует точка зрения, что, возможно, эти рецепторы иные и отличаются от рецепторов, с которыми связываются препараты сульфонилмочевины. Взаимодействие с рецепторами приводит к закрытию К-АТФ-каналов, активации кальциевых каналов, поступлению ионов кальция в β-клетки, экзоцитозу секреторных гранул, содержащих инсулин, после чего инсулин поступает в кровь.

Отличия механизма действия глинидов от механизма действия препаратов сульфонилмочевины заключаются в следующем.

- Связь глинидов с рецепторами β-клетки непродолжительная, уже через несколько секунд или минут происходит высвобождение рецепторов от связи с препаратом, в итоге наступает быстрая и недлительная стимуляция секреции инсулина. По сути, происходит восстановление утраченной у больных сахарным диабетом 2 типа первой фазы («пика») секреции инсулина. Благодаря такой особенности действия глиниды устраняют постпрандиальную гипергликемию, которая рассматривается как значимый фактор риска развития кардиоваскулярных осложнений (см. выше). Есть данные, что если гипергликемия через 2 часа после еды превышает 11 ммоль/л, риск кардиоваскулярных осложнений возрастает в 2 раза. Глиниды называют также регуляторами постпрандиальной гликемии.
- Стимуляция секреции инсулина является глюкозозависимой и снижается при низкой концентрации глюкозы в крови; риск гипогликемий ниже, чем при лечении глибенкламидом.
- В отличие от препаратов сульфонилмочевины, глиниды оказывают более селективное действие на К-АТФ-каналы β-клеток и очень мало влияют на калиевые каналы миокарда, следовательно, они практически не снижают или снижают умеренно эффективность ишемического прекондиционирования миокарда (значение этого феномена обсуждалось ранее).

Особенности фармакокинетики глинидов

Фармакокинетические параметры репаглинида: биодоступность — 50-60%; период полувыведения — 0,5-1 ч; время достижения пиковой концентрации инсулина в крови — около 10 минут, период полусвязывания с рецептором β-клетки — 3 минуты, продолжительность действия — 2-3 ч. Метаболизм репаглинида осуществляется печенью, 90% выводится из организма через кишечник, 10% — с мочой.

Фармакокинетические параметры натеглинида: биодоступность — 73-80%; период полувыведения 0,5-1-1,5 ч; время достижения пиковой концентрации инсулина в крови — 4 минуты, период полусвязывания с рецептором β-клетки — 2 секунды, продолжительность действия 2-3 ч.

Натеглинид метаболизируется в печени, выводится преимущественно почками (на 80%).

Показания к назначению глинидов

- Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа при непереносимости или противопоказаниях к другим гипогликемизирующим препаратам;
- сахарный диабет 2 типа с выраженной постпрандиальной гипергликемией;
- сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности метформина (в этом случае добавление глинидов к метформину).

Методика применения глинидов

Как указывалось выше, препараты быстро стимулируют секрецию инсулина, восстанавливают ее раннюю фазу и прекращают свое действие уже через 2-3 часа. Поэтому наиболее рационально принимать глиниды перед едой, в случае пропуска приема пищи прием препарата пропускают (т. е. прием глинидов производится по принципу: «будешь есть — прими препарат, не будешь есть — не принимай препарат»).

Натеглинид (старликс) назначается в начальной дозе 60 мг 3 раза в день за 20-30 минут до еды. При необходимости в последующем под контролем гликемии, в первую очередь постпрандиальной, повышают дозу до 180 мг 3 раза в день. Титрование дозы производится 1 раз в 1-2 недели.

Репаглинид (новонорм) назначается в начальной дозе по 0,5 мг за 20-30 мин. до еды 3 раза в день (т. е. перед каждым основным приемом пищи). При необходимости дозу повышают с интервалом в 1-2 недели под контролем гликемии, в первую очередь постпрандиальной. Максимальная разовая доза — 4 мг, максимальная суточная доза — 16 мг.

Возможные побочные эффекты глинидов

- Гипогликемия;
- прибавка массы тела (до 2 кг) — у 3% пациентов;
- тромбоцитопения, лейкопения, повышение уровня аминотрансфераз — до 1%;
- диспепсические проявления;
- аллергические реакции (редко).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Противопоказания к лечению глинидами

- Сахарный диабет 1 типа;
- кетоацидоз;
- беременность и лактация;
- выраженная печеночная недостаточность (особенно для репаглинида);
- выраженная печеночная и почечная недостаточность (для натеглинида). При начальной и умеренной почечной недостаточности возможно применение репаглинида;
- индивидуальная гиперчувствительность к препаратам и аллергические реакции.

Лечение препаратами инкретинового ряда (инкретин-модифицирующая терапия)

Физиология инкретинов

Инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта, которые вырабатываются в ответ на прием углеводов с пищей и вызывают глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина β-клетками. К инкретинам относятся глюкозозависимый инсулинотропный полипептид и глюкагоноподобный полипептид 1 типа (ГПП-1). С помощью секреции инкретинов обеспечивается около 60% постпрандиальной секреции инсулина.

Важнейшей особенностью инкретинов является глюкозозависимое повышение секреции инсулина. Это означает, что при повышенной концентрации глюкозы в крови под влиянием инкретинов стимулируется секреция инсулина, при снижении гликемии секреция инсулина под влиянием инкретинов не стимулируется, а напротив, понижается.

Инкретины, следовательно, активно участвуют в регуляции постпрандиальной гипергликемии и способствуют через регуляцию секреции инсулина ее нормализации.

Основная роль принадлежит глюкагоноподобному полипептиду-1.

ГПП-1 вырабатывается L-клетками эндокринной части дистального отдела тонкой кишки. ГПП-1 экспрессируется также α-клетками pancreas, нейронами гипоталамуса, гипофиза, ретикулярного ядра.

Мишени и механизм действия ГПП-1:

1. Действие на β-клетки поджелудочной железы:
 - инсулинотропный эффект носит глюкозозависимый характер: стимулирует секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии; как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормы, инсулинстимулирующий эффект ГПП-1 исчезает (т. е. проявляется глюкозозависимый эффект ГПП-1);
 - воздействует на все этапы синтеза инсулина, подготавливает запасы инсулина к его секреции, это предупреждает истощение запасов инсулина вследствие стимуляции его секреции;
 - стимулирует пролиферацию и неогенез β-клеток, ингибирует их апоптоз, увеличивает массу β-клеток;
 - действие ГПП-1 на секрецию инсулина не сопряжено с риском гипогликемии;
 - минимальное пороговое значение гликемии, при котором отсутствует действие ГПП-1 на секрецию инсулина, около 4,5 ммоль/л.
2. Действие на α-клетки поджелудочной железы:
 - вызывает снижение секреции глюкагона (ингибирование α-клеток, возможно, стимуляция секреции соматостатина); изменение секреции глюкагона носит глюкозозависимый характер: при гипогликемии ГПП-1 его секрецию увеличивает, при гипергликемии — тормозит.
3. Влияние на другие органы и ткани:
 - снижает моторику желудка и всасывание глюкозы после еды, что является важным механизмом регуляции постпрандиальной гипергликемии;
 - обеспечивает благоприятные сердечно-сосудистые эффекты — увеличение сердечного выброса, снижение зоны инфаркта миокарда, улучшение коронарного кровотока, улучшение функции эндотелия (вызывает NO-зависимую дилатацию коронарных артерий);
 - влияет на ядра гипоталамуса, способствует быстрому насыщению, уменьшению количества потребляемой пищи и, как следствие, снижению массы тела;
 - устраняет инсулинорезистентность периферических тканей (мышцы, жировая ткань) и снижает продукцию глюкозы печенью, стимулирует включение глюкозы в гликоген, гепатоциты, скелетные мышцы;
 - препятствует развитию остеопении и остеопороза;
 - стимулирует секрецию кальцитонина щитовидной железой;
 - способствует натрийурезу и диурезу.

Рецепторы к ГПП-1 экспрессируются в гастроинтестинальной системе, в α- и β-клетках островков Лангерганса, легких, сердце, почках и различных отделах головного мозга.

ГПП-1 и ГИП разрушаются в организме ферментом дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4), которая является мембранассоциированной протеиназой. Она экспрессирована в многочисленных тканях, в эндотелиоцитах капилляров, а также присутствует в свободной циркуляции в плазме крови. ДПП-4 обеспечивает деградацию ГПП-1 и ГИП (время полужизни ГПП-1 менее 2 минут, время полужизни ГИП — около 7 минут).

Инкретины при СД 2 типа

У пациентов с СД 2 типа, у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью наблюдается значительное снижение инкретинового ответа, т. е. снижение секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой при сохранной его секреции в ответ на в/в нагрузку глюкозой (Nauck M. и соавт., Diabetologia 1986;29 : 46-52).

- Снижение инкретинового ответа ведет к нарушению выделения инсулина в ответ на прием углеводов, тормозит пролиферацию β-клеток, увеличивает их апоптоз, способствует увеличению секреции глюкагона α-клетками и, соответственно, повышает гликемию.
- Снижение инкретинового ответа у больных СД 2 типа связано с более низкой секрецией ГПП-1 (при сохранной секреции ГИП). На стадии НТГ также отмечается снижение секреции ГПП-1, однако менее выраженное, чем при СД 2 типа (Toft-Nielsen J., 2001).

Современные препараты, основанные на действии ГПП-1

Нативный ГПП-1 как пептид не может применяться внутрь (немедленно разрушается ферментами желудочного сока) и парентерально (разрушается ферментом дипептидилпептидазой-IV).

Разработаны два основных направления возмещения утраченной или сниженной секреции ГПП-1 у больных СД 2 типа:

- Применение агонистов рецепторов (миметиков) и аналогов ГПП-1, резистентных к действию дипептидилпептидазы-IV, что увеличивает длительность их действия до 12 часов (эксенатид) или 24 часов (лираглутид); эти препараты вводятся подкожно и обеспечивают высокие фармакологические дозы ГПП-1.
- Использование ингибиторов дипептидилпептидазы-IV, эти препараты применяются внутрь, обеспечивают физиологическое повышение в крови нативного ГПП-1.

Агонист (миметик) ГПП-1

Агонистом (миметиком) ГПП-1 является препарат *эксенатид* (баета) — синтетический аналог белка, обнаруженного в слюне ящерицы Gila Monster. По аминокислотной последовательности эксенатид только на 53% идентичен человеческому ГПП-1, но воспроизводит его эффекты и устойчив к действию ГПП-4. Эксенатид активен в течение 12 часов, период полувыведения эксенатида 2,5 часа.

Эксенатид (баета) выпускается в виде шприц-ручки, картриджи для шприц-ручки содержат 5 мкг в одной дозе (60 доз) и 10 мкг в одной дозе (60 доз).

Эксенатид имеет следующие механизмы действия:

- вызывает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина (т. е. секреция инсулина повышается при увеличении гликемии и возвращается к обычному базальному уровню при нормализации содержания глюкозы в крови. Под влиянием эксенатида восстанавливается первая фаза секреции инсулина (0-10 мин.) и 2 фаза секреции (10-120 мин.);
- глюкозозависимое подавление секреции глюкагона (т. е. при возрастании гипергликемии секреция глюкагона α-клетками тормозится, но при гипогликемии секреция глюкагона не подавляется). Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона обусловливает также уменьшение образования глюкозы в печени;
- замедление эвакуации пищи из желудка приблизительно на 1-1,5 часа;
- снижение аппетита, потребление пищи снижается на 19%;
- снижение массы тела (в среднем на 1,6-2,8 кг в течение 30 недель лечения при дозе эксенатида 5-10 мкг, при продолжении лечения эксенатидом в течение 82 недель в дозе 10 мкг 2 раза в день отмечалось снижение массы тела на 4,4 кг — данные исследования Ratner и соавт. (2006). На фоне снижения массы тела при длительном лечении эксенатидом отмечается также снижение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и уровня диастолического АД.

Показания для применения миметика ГПП-1 эксенатида

1. СД с избыточной массой тела или ожирением при недостижении терапевтических целей (HbA1c>7%) на фоне приема метформина, препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

2. СД 2 типа с высоким риском гипогликемических состояний.
3. Больные с СД 2 типа, у которых недостаточный контроль гликемии обусловлен в большей степени постпрандиальным повышением уровня глюкозы.
4. СД 2 типа с отсутствием выраженной декомпенсации (уровень HbA1c>8,5%) в качестве этапа, предшествующего назначению инсулинотерапии.
5. Больные СД 2 типа, для которых уровень снижения массы тела является основной целью.

Начальная доза эксенатида составляет 5 мкг 2 раза в день (перед завтраком и ужином обычно в течение 60 минут до приема пищи). Через 1 мес. от начала лечения при необходимости можно увеличить дозу до 10 мкг 2 раза в день. Если в ходе лечения эксенатидом появляются желудочно-кишечные нарушения, допустимо введение препарата в дозе 5 мкг 1 раз в сутки, после уменьшения желудочно-кишечных нарушений можно попытаться увеличить дозу, но не ранее, чем через 2 недели.

В качестве монотерапии эксенатид снижает уровень HbA1c приблизительно на 0,7-0,8% (при использовании дозы 5 мкг 2 раза в сутки) и на 0,9% при дозе 10 мг 2 раза в сутки. При комбинированной терапии эксенатидом и метформином или эксенатидом и препаратами сульфонилмочевины можно добиться дальнейшего снижения HbA1c.

Следует учитывать, что эксенатид выводится преимущественно почками. При умеренном нарушении функции почек (СКФ 30-80 мл/мин) коррекцию дозы можно не проводить, а при СКФ <30 мл/мин эксенатид необходимо отменить.

Нарушение функции печени существенно на концентрацию эксенатида в крови не влияет. У пожилых людей коррекция дозы эксенатида не требуется.

Из возможных побочных эффектов эксенатида наиболее часто отмечаются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, боли в животе, иногда выраженное снижение аппетита), причем эти явления более выражены при использовании высоких доз препарата. Относительный риск желудочно-кишечных нарушений может быть даже выше по сравнению с метформином и препаратами сульфонилмочевины.

Гипогликемии наблюдаются редко, но при сочетании с препаратами сульфонилмочевины (в первую очередь, с глибенкламидом) возможно увеличение частоты гипогликемий.

В литературе есть указания на возможность развития острого панкреатита (встречались случаи даже геморрагического и некротического панкреатита) на фоне лечения эксенатидом. Однако у большинства пациентов с развившимся панкреатитом имелись факторы риска его развития, в частности, гипертриглицеридемия, злоупотребление алкоголем.

Создана новая лекарственная форма эксенатида — эксенатид ЛАР. В этом препарате эксенатид помещен в микросферы, из которых он медленно высвобождается и действует длительно. 1 подкожная инъекция 1 раз в неделю обеспечивает эффективную концентрацию эксенатида в крови. По сравнению с обычным эксенатидом, эксенатид-ЛАР обладает более выраженным сахароснижающим действием.

Противопоказания к применению эксенатида:

- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Почечная недостаточность (при СКФ<30 мл/мин) или гемодиализ.
- Заболевания желудочно-кишечного тракта с сопутствующим гастропарезом, перенесенный тяжелый панкреатит в анамнезе.
- Беременность и лактация.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата в этом возрасте не изучена).

Аналог глюкагоноподобного полипептида-1 лираглютид (виктоза)

Лираглютид получен методом генной инженерии, на 97% гомологичен по составу нативному ГПП-1 человека (в нем в позиции 34 заменена аминокислота аргинин на лизин и добавлена к лизину в 26 позиции С-16 пальмитиновая кислота). При п/к введении образует мицеллоподобные агрегаты и депо, из которого препарат медленно всасывается, долго циркулирует в крови,.

Препарат выпускается в виде раствора для подкожного введения в заполненной шприц-ручке. Картриджи для шприц-ручки содержат 15 доз по 1,2 мг или 10 доз по 1,8 мг. Лираглутид вводится подкожно 1 раз в сутки в область живота, бедра или плеча. Допускается введение в любое время дня. Лираглутид (виктоза) применяется в начальной дозе 0,6 мг 1 раз в сутки в течение недели, после чего доза увеличивается до 1,2 мг в сутки, при недостаточной эффективности возможно увеличение дозы до 1,8 мг/сут.

Лираглутид (виктоза) воспроизводит эффекты ГПП-1, что лежит в основе действия препарата:

- глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и глюкозозависимое снижение секреции

глюкагона (как указывалось ранее, это означает, что на фоне гипергликемии лираглутид стимулирует секрецию инсулина и ингибирует продукцию глюкагона, но если уровень глюкозы в крови нормальный или низкий, то секреция инсулина не стимулируется, а секреция глюкагона возрастает, что предупреждает развитие гипогликемий;

- увеличивает массу β-клеток, стимулирует их пролиферацию и тормозит апоптоз;
- уменьшает количество потребляемой пищи в связи с быстрым появлением чувства насыщения, снижает массу тела, уменьшает количество висцерального жира и снижает массу тела;
- оказывает благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему за счет связывания с рецепторами к ГПП-1 в миокарде, увеличивает сократительную функцию миокарда, ограничивает зону некроза при инфаркте миокарда, снижает систолическое артериальное давление (в среднем на 8 мм рт. ст. при использовании дозы лираглутида 1,8 мг/сут);
- установлено снижение уровня ингибитора активатора плазминогена-1, что снижает риск тромбообразования;
- проявляет вазопротекторные свойства: стимулирует активность фермента NO-синтетазы и продукцию оксида азота, обладающего вазодилатирующим и антиагрегантным эффектами. В эксперименте установлена способность лираглутида оказывать супрессивный эффект на активацию ядерного фактора NF-KB и NF-KB-зависимую экспрессию генов, ответственных за воспалительный ответ, и молекул клеточной адгезии. Указанные эффекты лираглутида (виктозы) объясняют вазопротекторные и противовоспалительные свойства данного препарата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Haitari Y. и соавт., 2010).

Для лираглутида характерны следующие фармакокинетические особенности:

- медленное всасывание после подкожного введения из места инъекции (максимальная концентрация препарата в крови достигается через 8-12 часов после введения, длительность действия лираглутида около суток);
- метаболизм лираглутида происходит с образованием двух метаболитов, которые затем метаболизируются эндогенно и только в незначительном количестве выводятся почками (6%) и через кишечник (5%);
- на фармакокинетику лираглутида не оказывают значимого эффекта пол и возраст пациента, а также масса тела. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

Эффективность лираглутида изучена в серии исследований LEAD-1—LEAD-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), в которых приняли участие 6800 пациентов с сахарным диабетом 2 типа из 51 страны. В этих исследованиях оценивалась эффективность монотерапии лираглутидом в дозах 1,2 мг/сут в сравнении с глимепиридом, а также в составе комбинированной терапии (лираглутид + метформин — LEAD-2; лираглутид + глимепирид — LEAD-1; лираглутид + метформин + тиазолидиндион — LEAD-4; лираглутид + метформин + глимепирид).

В исследовании LEAD-6 произведено сравнение эффективности комбинации метформин + препарат сульфонилмочевины + лираглутид с комбинацией метформин + препарат сульфонилмочевины + эксенатид.

В конечном итоге установлено, что лираглутид эффективнее снижал уровень HbA1c во всех сериях испытаний (как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии). При монотерапии лираглутид превосходил по эффективности глимепирид в дозе 1,2 мг/сут, а особенно в дозе 1,8 мг/сут. При лечении лираглутидом как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии количество пациентов, достигших целевых уровней HbA1c<7%, было значительно больше, чем в группах, не применявших лираглутид.

Большой интерес представляет исследование LEAD-5, в котором произведена сравнительная оценка стартовой инсулиновой терапии (с помощью базального инсулина гларгина) и лираглутида у пациентов с СД 2 типа, не достигших контроля на фоне комбинированной терапии метформином 1 г/сут и глимепиридом 4 мг/сут. Было установлено, что лучший гликемический контроль достигается в группе пациентов, получавших лечение лираглутидом, а не инсулинотерапию. Кроме того, лечение лираглутидом вызвало снижение массы тела, в то время как лечение инсулином гларгином сопровождалось увеличением массы тела.

Результаты этого исследования позволили сделать вывод о том, что в случае неэффективности пероральной гипогликемизирующей терапии лираглутид может считаться достойной и целесообразной альтернативой стартовому назначению инсулина продленного действия.

Исследование LEAD-6 было посвящено сравнительной оценке эффективности гликемического контроля при назначении лираглутида или эксенатида пациентам с сахарным диабетом 2 типа, которые уже получали максимальные дозы метформина и/или препаратов сульфонилмочевины и не достигли оптимального гликемического контроля. Установлено, что лираглутид при со-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

поставлении с эксенатидом более значительно снижал уровень HbA1c (на 1,1% против 0,8%) и гипергликемию натощак. В то же время постпрандиальная гипогликемия HbA1c после завтрака и ужина эффективнее снижалась при 2-кратном введении эксенатида.

Необходимо еще раз подчеркнуть важнейший аспект — влияние лираглутида на массу тела пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Потеря массы тела на фоне лечения лираглутидом происходит уже в первые 16 недель лечения и поддерживается на достигнутом уровне в течение 1 года лечения. Особенно значимо снижается масса тела у пациентов, которые имеют исходно более высокий ИМТ по сравнению с пациентами с менее выраженным повышением ИМТ. Снижение массы тела происходит прежде всего за счет висцерального абдоминального жира, окружность талии уменьшается на 3-3,6 см.

Переносимость лираглутида в целом удовлетворительная, побочные эффекты развиваются не часто, но могут быть:

- желудочно-кишечные расстройства, наиболее характерны тошнота и диарея, реже — рвота, запоры, боли в животе; по мере продолжения лечения лираглутином желудочно-кишечные расстройства уменьшаются;
- головные боли;
- имеются указания на более высокую склонность к инфекциям верхних дыхательных путей;
- гипогликемические реакции при лечении лираглутидом наблюдаются чрезвычайно редко и считаются не характерными, но при комбинированной терапии лираглутидом и препаратами сульфонилмочевины риск гипогликемий возрастает. Поэтому при комбинированной терапии имеет смысл рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата сульфонилмочевины;
- описано образование антител к лираглутиду, но это наблюдается редко (у 8,6% больных), не влияет на эффективность лечения лираглутидом и не проявляется клинически (при лечении эксенатидом образование антител к эксенатиду наблюдается у 58,3% больных);
- риск развития острого панкреатита не велик (не более 1,6% случаев на 1 тыс. пациенто-лет), обострения хронического панкреатита встречаются с частотой не более 0,6 случаев на тыс. пациенто-лет;
- в экспериментальных исследованиях отмечалось увеличение количества С-клеток в щитовидной железе и уровня кальцитонина в крови и развитие рака щитовидной железы под влиянием лираглутида. По данным мониторирования в программе LEAD в течение 2 лет указанных эффектов у пациентов с сахарным диабетом под влиянием лираглутида не зарегистрировано.

А. С. Мамедов и Л. Л. Камынина (2011) приводят следующие показания к назначению лираглутида:

- монотерапия при впервые установленном диагнозе сахарного диабета 2 типа. В качестве монотерапии первого ряда лираглутид является безопасным и эффективным препаратом для лечения сахарного диабета 2 типа на ранних стадиях;
- комбинация с пероральными сахароснижающими препаратами (метформином, препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндионами) при недостаточно эффективном гликемическом контроле при лечении указанными препаратами. При монотерапии лираглутидом HbA1c снижается на 0,8-1,1%, при комбинации с пероральными сахароснижающими средствами — на 2-3,2%;
- в качестве альтернативы назначению инсулина длительного действия при неэффективности пероральной сахароснижающей терапии.

Как указывалось ранее, лираглутид предпочтителен при лечении пациентов с сахарным диабетом, страдающих ожирением. Особо следует обсудить возможность применения лираглутида при нарушении функции печени и почек. Установлено, что при легкой и умеренной почечной недостаточности (при СКФ>30 мл/мин) можно продолжать лечение лираглутидом, при этом не требуется корригировать дозы препарата. Это объясняется тем, что почки не являются главным органом выведения лираглутида. Однако при терминальной почечной недостаточности лечение лираглутидом противопоказано.

Нарушений функции печени, как правило, при лечении лираглутидом не отмечается. В исследованиях LEAD-2 и LEAD-3 показано, что на фоне лечения лираглутидом и метформином отмечалось обратное развитие неалкогольной жировой болезни печени, которая так характерна для пациентов с сахарным диабетом 2 типа с ожирением, и значительное снижение уровня трансаминаз в крови. Однако согласно инструкции, нарушение функции печени является противопоказанием к лечению лираглутидом.

Противопоказания к лечению лираглутидом

- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно с выраженным сопутствующим гастропарезом.

- Беременность и лактация.
- Возраст до 18 лет (так как безопасность и эффективность препарата у детей не изучалась).

Перед назначением лираглутида целесообразно собрать анамнез в отношении патологии щитовидной железы. При обнаружении узлов в щитовидной железе пальпаторно или при ультразвуковом ее исследовании необходимо проверить содержание в крови кальцитонина и доказать отсутствие рака щитовидной железы. Следует помнить, что при гиперкальцитонинемии вероятность медуллярного рака щитовидной железы возрастает. Необходимо также учесть, что повышенный уровень кальцитонина в крови может наблюдаться при лечении блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонной помпы, при атрофическом гастрите с высоким уровнем гастрина в крови, при тиреоидитах и выраженной почечной недостаточности.

В инструкции к препарату указывается, что лираглутид противопоказан при нарушении функции печени любой степени тяжести, при хронической сердечной недостаточности II-III ст. по Нью-Йоркской классификации, при воспалительных заболеваниях кишечника.
Нецелесообразно применять лираглутид пациентам, перенесшим острый панкреатит, особенно тяжелые формы, и пациентам, страдающим хроническим панкреатитом, особенно с выраженными проявлениями.

Новые агонисты глюкагоноподобного полипептида

Дулаглутид (трулисити) является агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида, выпускается в виде шприца-ручки с содержанием препарата 0,75 мг/0,5 мл. Дулаглутид вводится подкожно 1 раз в неделю. Эффективность и безопасность дулаглутида оценивали в рамках программы AWARD. В исследовании AWARD-1 дулаглутид в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю превосходил по эффективности эксенатид, применявшийся в дозе 10 мкг 2 раза в день.

В исследовании AWARD-3 дулаглутид обеспечил лучший гликемический контроль по сравнению с метформином в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, а в исследовании AWARD-5 в дозе 1,5 мг оказался эффективнее ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина.

Албиглутид (танзеум) - новый агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1, выпускается в виде шприца-ручки по 30-50 мг/0,5 мл, вводится подкожно 1 раз в неделю.

В большой исследовательской программе Harmony с участием 5000 пациентов албиглутид продемонстрировал эффективность в снижении HAA_{1c} как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемизирующими препаратами.

Дулаглутид и албиглутид одобрены FDA.

Лечение ингибиторами дипептидилпептидазы-IV

Механизм действия этой группы препаратов заключается в том, что они игибируют активность фермента дипептидилпептидазы-IV на поверхности эпителия капилляров слизистой оболочки кишечника и в крови. Как указывалось ранее, этот фермент разрушает гормоны-инкретины. Ингибиторы дипептидилпептидазы-IV, ингибируя этот фермент, приводят к тому, что инкретины (глюкагоноподобный полипептид-I и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид) не разрушаются и остаются активными в течение 12-24 часов. Важно также и то, что их концентрация в крови увеличивается в 2-3 раза, особенно после еды. Следовательно, можно говорить о том, что ингибиторы дипептидилпептидазы восстанавливают физиологическую концентрацию инкретинов, которая у пациентов с сахарным диабетом 2 типа значительно снижена.

Далее под влиянием ингибиторов дипептидилпептидазы проявляются эффекты, характерные для ГПП-1:

- глюкозозависимое повышение секреции инсулина β-клетками и глюкозозависимое торможение секреции глюкагона α-клетками;
- увеличение чувствительности β-клеток к глюкозе;
- увеличение количества β-клеток, снижение их апоптоза (эти эффекты четко доказаны в экспериментальных исследованиях);
- замедление опорожнения желудка (более продолжительное нахождение пищи в желудке и замедленное поступление ее в кишечник в определенной степени способствует снижению постпрандиальной гипергликемии).

Важнейшим аспектом действия ингибиторов дипептидилпептидазы-IV является глюкозозависимый характер стимуляции секреции инсулина под влиянием ГПП-1. Этот пептид стимулирует секрецию инсулина только при высоком уровне гликемии. Установлено, что при снижении гликемии до 4,5 ммоль/л ГПП-1 перестает стимулировать секрецию инсулина. Стимуляция секреции глюкагона под влиянием ГПП-1 отмечается при низком содержании глюкозы в крови и, напротив, при гипергликемии ГПП-1 перестает стимулировать секрецию глюкагона α-клетками.

Глюкозозависимое действие ГПП-1 объясняет низкий риск гипогликемий при монотерапии

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

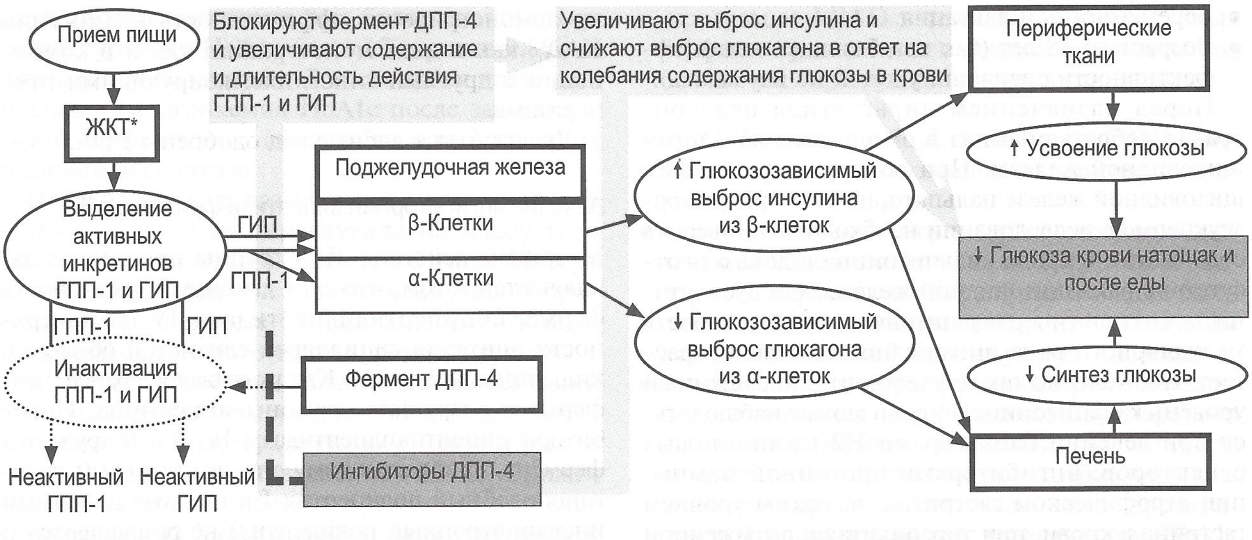


Рис. 89.2. Физиология инкретинов и механизм действия ингибиторов ДПП-4. ДПП-4 = дипептидилпептидаза-4; ГИП = глюкозозависимый инсулинотропный пептид; ГПП-1 = глюкагоноподобный пептид-1; *гормоны-инкретины ГПП-1 и ГИП выделяются в кишечнике в течение дня и их уровни увеличиваются в ответ на прием пищи.

ингибиторами дипептидилпептидазы-IV и миметиков и аналогов ГПП-1.

Кроме указанных механизмов действия, необходимо отметить увеличение усвоения глюкозы периферическими тканями и уменьшение синтеза глюкозы в печени.

Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-IV представлен на рис. 89.2.

В настоящее время применяются следующие препараты ингибиторов дипептидилпептидазы-IV: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин.

Ситаглиптин

Ситаглиптин (янувия) выпускается в таблетках по 100 мг (наиболее часто применяемая дозировка).

Обычно рекомендуется принимать препарат в дозе 100 мг (1 таблетка) 1 раз в день независимо от времени суток и приема пищи, что чрезвычайно удобно для пациента.

При лечении ситаглиптином необходимо учитывать состояние функции почек. При легком нарушении функции почек (СКФ>50 мл/мин) уменьшения дозы ситаглиптина не требуется. При средней степени тяжести почечной недостаточности (СКФ 30-50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата — 50 мг/сут, при тяжелой почечной недостаточности (СКФ <30 мл /мин) — 25 мг 1 раз в сутки.

Коррекции дозы ситаглиптина в зависимости от возраста не требуется. Детям до 18 лет препарат не назначается.

При легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекции дозы ситаглиптина не требуется.

Биодоступность ситаглиптина составляет 87%, период полувыведения — около 12-15 ч. Максимальная концентрация препарата создается в крови приблизительно через 1-4 ч, длительность действия ситаглиптина — 24 ч.

Показания к назначению ситаглиптина (янувия):

- впервые выявленный сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в сочетании с диетой и физическими упражнениями;
- в виде комбинированной терапии в сочетании с метформином или препаратами сульфонилмочевины, или тиазолидиндионами, или инсулином, при неэффективности лечения указанными препаратами или даже их комбинацией; обязательным условием эффективности лечения ситаглиптином, как и другими ингибиторами дипептидилпептидазы, является сохранение достаточной секреции инсулина;
- сахарный диабет 2 типа с частыми эпизодами гипогликемии на фоне приема других гипогликемизирующих средств;
- сахарный диабет 2 типа с ожирением по вышеназванным показаниям (при лечении ситаглиптином и другими ингибиторами дипептидилпептидазы-IV масса тела не увеличивается, а наоборот, снижается).

Эффективность ситаглиптина доказана в ряде исследований. В частности, Raz I. и соавт. (2006)

и Aschner P. и соавт. (2006) показали, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с исходной величиной HbA1c <8% монотерапия ситаглиптином в течение 18 недель привела к снижению HbA1c на 0,6%, а у пациентов с исходной величиной HbA1c≥9% отмечено снижение на 1,4%.

Во многих исследованиях показана также эффективность комбинированной терапии ситаглиптином и другими гипогликемизирующими препаратами. Особенно важна комбинация ситаглиптина и важнейшего антигипергликемического препарата метформина. Комбинация этих двух препаратов воздействует на важнейшие патогенетические механизмы сахарного диабета 2 типа: уменьшается инсулинорезистентность и нормализуется секреторная функция β-клеток, кроме того, оптимизируется секреция глюкагона, уменьшается продукция глюкозы печенью.

В исследовании Qi D. S. и соавт. (2008) комбинированная терапия ситаглиптином 100 мг в сутки и метформином 2000 мг больных сахарным диабетом через 1 год лечения привела к снижению исходного HbA1c на 1,8%, к концу 2 года лечения снижение HbA1c составило 1,7%. В группе пациентов, получавших монотерапию метформином в дозе 2000 мг/сут, снижение HbA1c к концу 1 года лечения произошло на 1,3%.

Доказана также эффективность комбинированной терапии ситаглиптином и тиазолидиндионами (Arjona Ferreira J. и соавт., 2008 и др.), ситаглиптином и препаратами сульфонилмочевины (Hermansen K. и соавт., 2007 и др.). Во всех исследованиях отмечено более выраженное снижение HbA1c при комбинированной терапии с включением ситаглиптина по сравнению с монотерапией тиазолидиндионами или препаратами сульфонилмочевины.

В большинстве исследований показана хорошая переносимость ситаглиптина, частота побочных эффектов препарата в контролированных исследованиях сопоставима с частотой побочных явлений в группе плацебо.

Возможны, хоть и редко, следующие побочные эффекты:

- больший риск инфекций верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, головная боль;
- диарея;
- в отдельных случаях — кожные аллергические реакции, ангионевротический отек Квинке;
- описаны единичные случаи развития острого панкреатита (причем это, как правило, ассоциировалось с высоким уровнем у пациентов триглицеридов, холестерина). В связи с этим необходимо перед назначением ситаглиптина тщательно анализировать анамнез пациентов в отношении перенесенного ранее панкреатита и степени его выраженности, а также учитывать наличие факторов риска возможного развития панкреатита, в частности, злоупотребление алкоголем и выраженную гипертриглицеридемию.

Противопоказания к лечению ситаглиптином (янувия):

- индивидуальная гиперчувствительность;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз любой степени выраженности;
- беременность и лактация.

В настоящее время выпускается комбинированный препарат *Янумет*, содержащий в 1 таблетке 50 мг ситаглиптина и разные дозы метформина — 500, 850, 1000 мг. Препарат назначается 2 раза в день. Доза метформина выбирается с учетом уровня гликемии, переносимости препарата. Янумет удобен в приеме и повышает комплаентность пациента.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин (галвус) — ингибитор дипептидилпептидазы-IV, выпускается в таблетках по 50 мг. Применяется по тем же показаниям, что и ситаглиптин, т. е. в виде монотерапии сахарного диабета 2 типа и в составе комбинированной терапии с метформином, препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, инсулином при неэффективности лечения сахарного диабета 2 типа этими препаратами в отдельности.

Вилдаглиптин назначается внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза препарата при монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионами или инсулином — 50 или 100 мг 1 раз в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих инсулин, галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут.

Дозу 50 мг/сут следует назначать в 1 прием утром, дозу 100 мг/сут — по 50 мг 2 раза в сутки — утром и вечером.

При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины рекомендуемая доза вилдаглиптина (валгуса) составляет 50 мг 1 раз в сутки. Установлено, что при назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут сходна с эффективностью дозы 50 мг/сут.

Вилдаглиптин имеет биодоступность около 85%, максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1 ч 45 мин. В ходе метаболизма вилдаглиптина образуются 2 неактивных метаболита, 85% их выводится почками,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

15% — через кишечник. Период полувыведения вилдаглиптина — около 3-4 часов.

Эффективность лечения вилдаглиптином установлена в ряде исследований.

Dejager S. и соавт. (2007) проводили изучение эффективности вилдаглиптина у 632 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 24 нед. в суточной дозе 50-100 мг, установлено снижение HbA1c на 0,8-0,9% (в среднем). Rosenstock J. и соавт. (2007) наблюдали 697 пациентов с сахарным диабетом, принимавших вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в день в течение 24 недель, и констатировали снижение HbA1c на 1,1±0,1%.

При сравнении эффективности вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут и метформина в дозе 2000 мг/сут у больных сахарным диабетом 2 типа установлена практически одинаковая эффективность обоих препаратов (вилдаглиптин снизил HbA1c на 1%, метформин — на 1,4%, различия оказались недостоверными). При монотерапии вилдаглиптином в среднем уровень гликемии натощак снижается на 1,0 ммоль/л, постпрандиальной — на 1,0-1,5 ммоль/л.

Доказана также эффективность вилдаглиптина в комбинированной терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Добавление вилдаглиптина к лечению препаратами сульфонилмочевины или тиазолидиндионами приводила к более значительному снижению HbA1c (Garber A. G. и соавт., 2007; Rosenstock J. и соавт., 2006 и др.). Комбинация вилдаглиптина с инсулином одобрена и приводит к более выраженному улучшению углеводного обмена по сравнению с монотерапией инсулином пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Fonseca V. и соавт., 2007).

Важным аспектом клинического применения вилдаглиптина является низкий риск гипогликемий (даже при комбинированной терапии с инсулином) и отсутствие увеличения массы тела, в некоторых исследованиях отмечено даже снижение массы тела.

Возможные побочные эффекты вилдаглиптина могут наблюдаться, но не являются частыми: аллергические реакции, головокружение, иногда головная боль, запоры, гипогликемия — редко, но при комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины или инсулином риск гипогликемии может возрастать. В редких случаях наблюдается нарушение функции печени, как правило, без клинических проявлений (обычно речь идет об увеличении уровня аминотрансфераз).

Перед назначением вилдаглиптина необходимо проверить функциональное состояние печени (в частности, произвести определение в крови уровня аминотрансфераз) и делать это в ходе лечения 1 раз в 3 месяца. Не рекомендуется применение вилдаглиптина при нарушении функции печени, особенно при повышении содержания аланиновой аминотрансферазы в 2-2,5 раза и более по сравнению с верхней границей нормы.

Показания для лечения вилдаглиптином те же, что всех ингибиторов ДПП-IV (они изложены выше).

Согласно инструкции, существуют следующие противопоказания к лечению вилдаглиптином:

- повышенная чувствительность к вилдаглиптину;
- дети до 18 лет;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- беременность и лактация;
- тяжелые нарушения функции печени;
- умеренные или тяжелые нарушения функции почек. Некоторые специалисты полагают, что при легком нарушении функции почек коррекции дозы вилдаглиптина не требуется, применять его с осторожностью можно, так как метаболиты препарата, выводимые почками, не являются активными.

В 2012 г. закончилось наиболее крупное по числу участников и длительности рандомизированное исследование по лечению вилдаглиптином пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3-5 стадии. Исследование проводилось в течение 52 недель (Kothny W. и соавт., 2012). Вилдаглиптин в дозе 50 мг в сутки добавлялся к текущей гипогликемизирующей терапии (большинство больных получало базовую терапию инсулином). Добавление вилдаглиптина позволило добиться уровня HbA1c<7% при ХПН средней степени тяжести у 36 % больных (при добавлении плацебо — у 26% больных; p=0,204), а при ХПН тяжелой степени — у 53% больных (в группе плацебо — у 17%; p=0,001). Выраженных прогрессирующих нарушений функции почек при тяжелой ХПН на фоне лечения вилдаглиптином не отмечено.

Результаты этого исследования и других исследований последних лет позволили Европейскому медицинскому агентству ЕМА (European Medicines Agency) и МЗ РФ в 2012 г. одобрить инструкцию к применению вилдаглиптина при умеренной и тяжелой почечной недостаточности в редуцированной дозе 50 мг 1 раз в сутки.

Галвусмет

Комбинированный препарат вилдаглиптина и метформина — *галвусмет* — выпускается в таблетках, содержащих 50 мг вилдаглиптина и 500, 850 или 1000 мг метформина. Комбинация вилдаглиптина с метформином обеспечивает дополнительный саха-

роснижающий эффект по сравнению с монотерапией каждым из препаратов, сохранность остаточной функции β-клеток, не усиливает риск гипогликемий, не увеличивает массу тела и риск побочных эффектов метформина со стороны ЖКТ.

Показания к назначению препарата галвусмет у пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

- недостаточная эффективность монотерапии вилдаглиптином или метформином;
- у больных, получавших ранее комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов (прием таблетки, содержащей 2 препарата одновременно, удобнее для пациента).

В инструкции к препарату приводятся следующие рекомендации по дозированию препарата галвусмет:

- начальная доза при неэффективности монотерапии вилдаглиптином — 1 таблетка (50 мг/500 мг) 2 раза в сутки во время еды (для уменьшения побочных эффектов метформина со стороны желудочно-кишечного тракта), после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать, не превышая максимальную дозу вилдаглиптина 100 мг/сут (т. е. наращивание дозы производят путем применения таблеток, содержащих метформин в более высоких дозах);
- начальная доза галвусвмета при неэффективности монотерапии метформином в зависимости от дозы уже применявшегося метформина — 1 таблетка (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг) — 2 раза в день;
- галвусмет не следует применять у пациентов с нарушенной функцией почек (в частности, при уровне креатинина в крови >135 мкмоль/л у мужчин и >110 мкмоль/л у женщин);
- при применении галвусмета у пациентов старше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек, назначать препарат можно только при нормальном содержании креатинина в крови и проводить лечение, используя минимальную дозу препарата;
- в возрасте до 18 лет галвусмет не применяется.

Возможные побочные эффекты — те же, которые могут наблюдаться при приеме вилдаглиптина и метформина.

Противопоказания к лечению препаратом галвусмет:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- нарушение функции почек;
- состояния с угрозой риска острой почечной недостаточности (сепсис, обезвоживание, диарея, рвота, почечные инфекции, бронхопульмональные воспалительные заболевания, лихорадка);
- острая и хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, шок, дыхательная недостаточность;
- нарушение функции печени;
- диабетический кетоацидоз;
- диабетический или другой природы молочнокислый ацидоз;
- перед хирургическими вмешательствами, радиоизотопными или рентгенологическими исследованиями с введением контрастных веществ препарат не назначается в течение 2 суток до и в течение 2 суток после их проведения;
- беременность и лактация;
- сахарный диабет 1 типа;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- дети до 18 лет.

Саксаглиптин

Саксаглиптин (онглиза) выпускается в таблетках по 2,5 и 5 мг. Препарат принимается внутрь. Прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику препарата. После приема внутрь всасывается не менее 75% принятой дозы саксаглиптина. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2-3 часа, длительность действия около 24 часов.

Ингибирование активности дипептидилпептидазы-IV в течение суток объясняется высоким сродством саксаглиптина к ДПП-IV и длительным связыванием с ДПП-IV.

Саксаглиптин метаболизируется в печени с участием изоферментов Р450 CYP3A415 с образованием активного основного метаболита, ингибирующее действие которого в отношении ДПП-IV слабее, чем самого саксаглиптина.

Саксаглиптин выводится с мочой и желчью. 24% принятого внутрь препарата выводится почками в виде неизмененного саксаглиптина и 36% — в виде основного метаболита. Остальная часть препарата с желчью поступает в кишечник и выводится с калом.

Показания к назначению саксаглиптина при сахарном диабете 2 типа:

- в качестве монотерапии (разумеется, в добавление к диете и физическим упражнениям);
- в качестве стартовой комбинированной терапии с метформином;
- добавление к монотерапии метформином, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

Методика лечения саксаглиптином:

- монотерапия саксаглиптином — внутрь 5 мг 1 раз в сутки;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- комбинированная терапия — 5 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, тиазолидиндионами или препаратами сульфонилмочевины. При стартовой комбинированной терапии с метформином рекомендуемая доза саксаглиптина 5 мг 1 раз в сутки, начальная доза метформина 500 мг в сутки. При недостаточном контроле гликемии дозу метформина можно постепенно увеличивать с интервалами в 7 дней;
- пациенты с нарушением функции почек — при легкой степени нарушения функции почек (СКФ >50 мл /мин) коррекции дозы саксаглиптина не требуется. Для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл / мин), а также для пациентов на гемодиализе, рекомендуется доза саксаглиптина 2,5 мг 1 раз в сутки, причем препарат следует принимать после окончания сеанса гемодиализа. Перед началом лечения саксаглиптином и в ходе лечения следует проверять функцию почек;
- при нарушении функции печени любой степени коррекции дозы не требуется;
- коррекции дозы пожилым людям при нормальной функции почек не требуется, целесообразно пожилым людям чаще проверять функцию почек и при ее нарушении проводить коррекцию дозы саксаглиптина, как указывалось ранее;
- при одновременном приеме препаратов, ингибирующих изофермент цитохрома P450 CYP3AA15 (кетоконазол, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазолон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин), применять дозу саксаглиптина 2,5 мг/сут.

Переносимость препарата хорошая. Возможные побочные эффекты (наблюдаются редко): склонность к инфекциям верхних дыхательных путей, назофарингиты, синуситы, гастроэнтериты, головная боль, рвота, возможно небольшое снижение числа лимфоцитов в крови, увеличение аланиновой трансаминазы в крови.

Противопоказания к лечению саксаглиптином:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- совместное применение с инсулином (так как комбинированная терапия саксаглиптином и инсулином не изучена);
- беременность и лактация;
- возраст до 18 лет.

В инструкции указывается, что саксаглиптин следует с осторожностью применять при почечной недостаточности умеренной и тяжелой степени, в пожилом возрасте и совместно с препаратами сульфонилмочевины (возрастает риск гипогликемий).

Важно отметить, что при лечении саксаглиптином не наблюдается прибавки массы тела и риск гипогликемий низкий. Лечение саксаглиптином достоверно снижает уровень HbA1c на 0,5-0,9%.

Комбоглиз — комбинированный препарат, в 1 таблетке содержится 2.5 мг саксаглиптина и 1000 мг метформина. Препарат применяется 1 раз в сутки (обычно во время ужина), в последующем возможно повышение дозы до 2 таблеток 1 раз в день. Показан при недостаточной эффективности монотерапии саксаглиптином или метформином. Противопоказания те же, что для саксаглиптина и метформина.

Линаглиптин

Ингибитор ДПП-IV *линаглиптин* (тражента) выпускается в таблетках по 5 мг. Механизм действия линаглиптина такой же, как других ингибиторов ДПП-IV, но линаглиптин обладает в 10 000 раз большей селективностью по отношению к ДПП-IV в сравнении с ферментами ДПП-8 или ДПП-9.

Абсолютная биодоступность линаглиптина составляет примерно 30%. Период полувыведения после многократного приема в дозе 5 мг — около 12 ч, устойчивая концентрация препарата в плазме крови достигается после третьего приема.

Метаболизм играет второстепенную роль в выведении линаглиптина. Известен один основной метаболит линаглиптина, который не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 5% линаглиптина выводится почками. Преимущественный путь выведения — через кишечник.

Важно учесть, что линаглиптин метаболизируется в основном с участием изофермента P450 CYP2C9. Изменение дозы при одновременном приеме с препаратами, которые метаболизируются с участием CYP3A4 (см. раздел о саксаглиптине), считается нецелесообразным.

Показания к лечению линаглиптином при сахарном диабете 2 типа:

- в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным контролем гликемии только на фоне диеты, физических упражнений, при непереносимости метформина или при наличии противопоказаний к нему, в частности, почечной недостаточности;
- в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионами в случае неэффективности монотерапии этими препаратами;
- в качестве трехкомпонентной терапии с метформином и производными сульфонилмоче-

вины в случае неэффективности комбинированной терапии этими препаратами.

Методика применения линаглиптина (тражента): препарат применяется внутрь по 1 таблетке 5 мг 1 раз в день независимо от приема пищи в любое время дня.

Характерной особенностью линаглиптина является возможность применения без коррекции дозы при любой степени почечной и печеночной-недостаточности. Не требуется коррекции дозы также у лиц пожилого возраста.

Побочные эффекты при лечении линаглиптином наблюдаются очень редко, это могут быть назофарингит, головная боль, тошнота, кашель, описаны единичные (очень редко) случаи панкреатита. Препарат не вызывает гипогликемий (или это бывает очень редко) и не увеличивает массу тела.

Эффективность линаглиптина (тражента) доказана в ряде исследований.

Groap P. H. и соавт. (2012) показали снижение HbA1c при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа линаглиптином на 1,2% к 24 неделе терапии, эффект был сравним с эффектом препаратов сульфонилмочевины.

В работе Schlosser A. и соавт. (2011) установлен длительный и надежный контроль гликемии — устойчивое снижение HbA1c на 0,8% под влиянием лечения линаглиптином в течение 2 лет. Эффективность комбинированной терапии тражента вместе с метформином и сульфонилмочевиной показана в 24-недельном исследовании Owens D. R. и соавт. (2011) — получено снижение HbA1c на 0,72%, а у пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 9% — даже на 1,2%.

Большой интерес представляют данные, полученные Gallwitz Bet и соавт. (2011). В этом исследовании изучалась эффективность лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа линаглиптином и глимепиридом. Показано, что линаглиптин (тражента) обеспечивал устойчивое и надежное снижение HbA1c (-0,6%), при этом частота гипогликемий при лечении линаглиптином была в 4,8 раза меньше по сравнению с глимепиридом, при этом отмечалось снижение массы тела на 2,9 кг по сравнению с пациентами, получавшими глимепирид.

Противопоказания к лечению линаглиптином:

- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- беременность и лактация;
- индивидуальная гиперчувствительность и непереносимость.

Комбинированный препарат линаглиптина и метформина — *джентадуэто* — содержит в 1 таблетке линаглиптина 2,5 мг, а метформина - 500, 850 или 1000 мг. Джентадуэто рекомендуется для лечения сахарного диабета 2 типа при неэффективности монотерапии линаглиптином или метформином. Может назначаться также в комбинации с препаратами сульфанилмочевины (тройная комбинация) при отсутствии эффекта от максимальных доз джентадуэто. В связи с наличием в составе препарата метформина противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью и выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин). Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг/850 мг или 2,5 мг/1000 мг 2 раза в день во время завтрака и ужина. Максимальная рекомендуемая суточная доза джентадуэто составляет 5 мг линаглиптина и 2000 мг метформина. Дозы титруются индивидуально под контролем гликемии.

Алоглиптин (випидия) - ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), выпускается в таблетках по 12,5 и 25 мг.

Алоглиптин является сильнодействующим и высокоселективным ингибитором ДПП-4. Его активность в отношении ДПП-4 более чем в 10 000 раз превосходит его действие в отношении других родственных ферментов, включая ДПП-8 и ДПП-9.

Показания для назначения: СД 2 типа у взрослых в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемизирующими препаратами или с инсулином (при отсутствии компенсации СД 2 типа при монотерапии). Препарат принимается внутрь независимо от приема пищи - 25 мг 1 раз в день.

Противопоказания к алоглиптину: СД 1 типа, индивидуальная гиперчувствительность, диабетический кетоацидоз, хроническая сердечная недостаточность ФК III-IV, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, беременность и период лактации, возраст до 18 лет.

В настоящее время появились сообщения о комбинированных препаратах *kazano* (алоглиптин 12,5 мг + метформин 1000 мг) и *oseni* (алоглиптин 12,5 мг + пиоглитазон 30 мг).

Место препаратов инкретинового ряда в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Международная федерация диабета (МФД) рассматривает препараты инкретинового ряда как альтернативный подход к ведению пациентов с СД 2 типа. При этом ингибиторы ДПП-IV могут назначаться согласно алгоритму ведения пациентов с СД 2 типа (МФД, 2011) как препараты второй линии при отсутствии эффекта от препаратов сульфонилмочевины или ингибитора

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

α-глюкозидаз. При отсутствии эффекта от лечения ингибиторами ДПП-IV рекомендуется следующий этап терапии, т. е. агонисты рецепторов ГПП-1.

В алгоритме лечения больных СД 2 типа Российской ассоциации эндокринологов (2017) препараты инкретиновго ряда предлагается применять в качестве монотерапии при исходном HbA1c 7,6-9%.

В 2015 г. опубликованы алгоритмы ведения больных СД 2 типа Американской ассоциации клинических эндокринологов. В этих алгоритмах указано, что агонисты глюкагоноподобного полипептида-1 или ингибиторы ДПП-IV могут быть назначены пациентам с СД 2 типа как монотерапия при HbA1c <7,5%. При HbA1c ≥7,5% препараты инкретинового ряда включаются в состав двойной комбинированной терапии, а при отсутствии эффекта — в состав тройной комбинированной терапии, причем обязательным компонентом комбинаций является метформин.

Подробно алгоритмы лечения сахарного диабета будут рассмотрены далее.

Препараты, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике

Эта группа включает ингибиторы α-глюкозидаз — акарбозу (глюкобай) и миглитол (глизет).

Распространение получил препарат **акарбоза** (глюкобай) — выпускается в таблетках по 50 и 100 мг.

Механизм действия ингибитора α-глюкозидаз акарбозы:

- конкурентно ингибирует кишечные ферменты α-глюкозидазы (глюкамилазу, сахаразу, мальтазу) и тормозит расщепление сахарозы и крахмала до хорошо всасывающихся моносахаридов (в том числе глюкозы); в результате всасывание глюкозы из принятой пищи нарушается;
- в силу указанного механизма действия акарбоза снижает уровень гликемии после еды (постпрандиальную гипергликемию) и соответственно — постпрандиальную гиперинсулинемию;
- способствует утилизации глюкозы печенью;
- предполагается влияние акарбозы на выделение клетками кишечника глюкагоноподобного полипептида-1.

Акарбоза абсорбируется в кишечнике в очень небольшом количестве — около 38%, но лишь 2% — в активной форме.

При монотерапии глюкобаем (акарбозой) гипогликемия не развивается.

Глюкобай (акарбоза) наиболее эффективен при высоком уровне гликемии после еды и нормогликемии натощак.

Лечение акарбозой рекомендуется начинать с небольшой дозы (50 мг во время ужина), затем дозу постепенно повышают до 50 мг 3 раза в день во время еды, затем до 100 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 200 мг 3 раза в день (600 мг).

Во время лечения возможны побочные эффекты: метеоризм, боли в животе, диарея, редко — повышение содержания в крови аланиновой аминотрансферазы. Больных при приеме акарбозы чаще беспокоит метеоризм, который, как правило, наблюдается при употреблении с пищей большого количества углеводов. По мере увеличения срока лечения акарбозой метеоризм, диарея исчезают. Описаны случаи снижения количества железа в крови. При комбинации с препаратами сульфонилмочевины возможны гипогликемии.

Показания к назначению акарбозы:

- Сахарный диабет 2 типа. Акарбоза назначается преимущественно в составе комбинированной терапии (с метформином или препаратами сульфонилмочевины) при отсутствии эффекта от монотерапии этими препаратами. При комбинированном лечении акарбозой и метформином или препаратами сульфонилмочевины фармакокинетика этих препаратов не нарушается.
- Как монотерапия сахарного диабета 2 типа. Такую возможность в виде альтернативного подхода допускает алгоритм ведения больных сахарным диабетом 2 типа Международной федерации диабета (2011). В алгоритме ведения сахарного диабета 2 типа Американской ассоциации клинических эндокринологов (2015) акарбоза рекомендуется как один из препаратов монотерапии при исходном HbA1c<7,5%. Аналогичная позиция приводится в алгоритме ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа Российской ассоциации эндокринологов (2017).
- Нарушенная толерантность к глюкозе с целью предупреждения сахарного диабета 2 типа, однако это показание окончательно не утверждено.

Противопоказания к назначению акарбозы (глюкобая):

- заболевания кишечника с синдромом мальабсорбции;
- наличие дивертикулеза, язв, трещин, стенозов кишечника;
- наличие гастрокардиального синдрома;
- беременность, лактация;
- возраст до 18 лет;
- индивидуальная гиперчувствительность.

Большой интерес представляют результаты исследования STOP-NIDDM, в котором изучалась

возможность длительного применения акарбозы для предупреждения развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Пациенты получали акарбозу в дозе 100 мг 3 раза в день и соблюдали гипокалорийную диету и режим физических нагрузок. Через 3,3 года риск развития СД 2 типа в группе пациентов, получавших акарбозу, снизился на 25% по сравнению с группой плацебо. Кроме того, отмечена нормализация глюкозо-толерантного теста, одновременно снизился риск АГ на 34%, инфаркта миокарда — на 91%, любого сердечно-сосудистого осложнения — на 49%. К сожалению, после отмены акарбозы риск развития сахарного диабета 2 типа вновь повышался.

Второй ингибитор α-глюкозидаз — *миглитол* (глизет). Механизм действия аналогичен акарбозе. Обычно применяется для лечения сахарного диабета 2 типа в составе комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины или метформином. Начальная доза 25 мг (1 таблетка) 1-3 раза в день, в последующем через 4-8 недель можно применить в дозе 50 мг 3 раза в день, максимальная доза — по 100 мг 3 раза в сутки.

Показания и противопоказания те же, что для акарбозы. Однако миглитол, в отличие от акарбозы, всасывается в кровь и выделяется почками. В связи с этим при нарушении функции почек лечение миглитолом не рекомендуется.

Большой интерес представляют данные о клинической эффективности различных пероральных гипогликемизирующих средств, опубликованные Nathan D. M. и соавт. (2006) — табл. 89.24.

Таблица 89.24. Клиническая эффективность различных классов пероральных гипогликемизирующих препаратов

Препараты	Снижение HbA1c (%)	Снижение гликемии натощак (ммоль/л)
Препараты сульфонилмочевины	0,8-2,0	3,3-3,9
Миглитиниды	0,5-2,0	2,8-3,9
Бигуаниды	1,5-2,0	3,6-4,2
Тиазолидиндионы	0,5-1,5	1,4-2,8
Ингибиторы α-глюкозидазы	0,7-1,0	1,9-2,2
Ингибиторы дипептидилпептидазы-IV	0,6-0,8	1,9-2,8

Аналоги амилина

Амилин — специфический пептид, гормон, выделяется β-клетками вместе с инсулином. Ген амилина локализован на коротком плече хромосомы 12. Амилин локализуется в секреторных гранулах β-клеток и выделяется вместе с инсулином в ответ на введение глюкозы. У больных СД 2 типа содержание амилина в β-клетках и в крови натощак заметно увеличено, но после приема пищи его секреция значительно заторможена, и это способствует гиперглюкагонемии, так как в норме амилин глюкозозависимо тормозит секрецию глюкагона. Инсулин и амилин взаимно дополняют друг друга в регуляции постпрандиальной гликемии. При СД 1 типа секреция амилина снижена за счет разрушения β-клеток.

Прамлинтид — аналог амилина — представляет собой раствор для инъекций во флаконах по 5 мл с содержанием лекарственного вещества 600 мкг/мл.

Прамлинтид (симлин) выпускается в виде шприц-ручки Symlin-Pen 60 — 1,5 мл (1000 мкг/мл) и Symlin-Pen 120 — шприц-ручка 2,7 мл (1000 мкг/мл).

Прамлинтид (симлин) является синтетическим аналогом человеческого амилина, имеет следующий механизм действия:

- угнетает секрецию глюкагона (глюкозозависимо);
- замедляет опорожнение желудка и вызывает ощущение насыщения;
- обеспечивает контроль постпрандиальной гипергликемии.

Прамлинтид вводится подкожно, максимальная концентрация в крови создается через 20 минут, период полувыведения — около 50 минут, длительность действия — около 150 мин. Препарат выводится почками.

Показания к назначению прамлинтида:

- в качестве дополнительной терапии больным с СД 1 типа и СД 2 типа с постпрандиальной гликемией и/или увеличением массы тела на фоне лечения инсулином;
- сахарный диабет 1 типа в дополнение к препаратам инсулина, если оптимальная инсулинотерапия не позволяет достичь компенсации углеводного обмена;
- сахарный диабет 2 типа в дополнение к инсулину или в дополнение к комбинированной терапии инсулином и метформином, если указанная терапия не приводит к компенсации сахарного диабета.

Методика лечения прамлинтидом: препарат вводится подкожно в область живота или бедер 3 раза в день.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

При сахарном диабете 2 типа начальная доза прамлинтида составляет 60 мкг 3 раза в сутки непосредственно перед основными приемами пищи, через 3-7 суток при хорошей переносимости дозу увеличивают до 120 мкг 3 раза в сутки.

При сахарном диабете 1 типа начинают лечение с дозы 15 мкг перед основными приемами пищи (при этом пища должна содержать не менее 250 ккал или 30 г углеводов), затем постепенно дозу увеличивают на 15 мкг каждые 3 суток до дозы 30-60 мкг.

При нарушении функции почек средней степени тяжести (когда клиренс креатинина больше 20 мл/мин) не требуется коррекции дозы.

Перед назначением прамлинтида во избежание гипогликемии следует снизить дозу инсулина короткого или ультракороткого действия на 50%. Прамлинтид нельзя смешивать с инсулином.

Возможные побочные эффекты прамлинтида: тошнота, рвота, слабость, головокружения, аллергические реакции, анорексия.

Противопоказания к лечению прамлинтидом:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- гастропарез;
- нарушение распознавания гипогликемии.

При беременности и лактации прамлинтид применяют только тогда, когда польза от применения препарата несомненно превышает риск для плода.

Имеются исследования об эффективности прамлинтида, назначенного по вышеприведенным показаниям. Однако в настоящее время прамлинтид применяется редко, в международные современные алгоритмы ведения больных сахарным диабетом 2 типа он не включен.

Сдерживает и не очень понятный механизм действия прамлинтида, тем более что избыточное накопление в β-клетках амилина является важным фактором патогенеза сахарного диабета 2 типа, о чем указывалось ранее.

Комбинированные пероральные препараты метформина и сульфонилмочевины для лечения сахарного диабета 2 типа

В настоящее время имеется ряд комбинированных пероральных гипогликемизирующих препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа. В состав комбинированного препарата входит два лекарственных средства, которые, взаимно влияя на патогенез сахарного диабета 2 типа, удачно дополняют друг друга. Комбинированные препараты одновременно оказывают положительное влияние на секрецию инсулина и уменьшают инсулинорезистентность.

Комбинированные препараты удобны для пациента. Кроме того, они соответствуют второму этапу практически всех современных алгоритмов ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Известны следующие комбинированные препараты метформина и сульфонилмочевины для пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

- *глибомет* — 1 таблетка содержит 400 мг метформина и 2,5 мг глибенкламида. Начальная доза составляет обычно 1-3 таблетки в сутки с дальнейшим постепенным повышением дозы до достижения стойкой компенсации диабета. Максимальная доза — 5 таблеток в сутки. Оптимальным считается прием препарата 2 раза в день (во время завтрака и ужина);
- *глюкованс* — 1 таблетка сдержит 500 мг метформина и 2,5 или 5 мг микронизированного глибенкламида. Обычная начальная доза — 1 таблетка 500 мг/2,5 мг 1 раз в сутки. Каждые 1-2 недели дозу корригируют в зависимости от гликемии. Таблетки принимают во время еды. Максимальная суточная доза — 4 таблетки 500 мг/5 мг. Максимальные дозы обычно делят на 2 приема (во время завтрака и во время ужина). В связи с наличием в препарате микронизированной формы глибенкламида глюкованс реже вызывает гипогликемии по сравнению с глибометом;
- *амарил М* — 1 таблетка содержит 1 мг глимепирида и 250 мг метформина или 2 мг глимепирида и 500 мг метформина. Препарат принимается во время еды 1-2 раза в день. Дозирование проводится индивидуально с учетом гликемии. Можно начать с 1 таблетки, содержащей 1 мг глимепирида и 250 мг метформина, 1 раз в день утром во время завтрака, при отсутствии эффекта через 4-5 дней перейти на 1 таблетку, содержащую 2 мг глимепирида и 500 мг метформина, 1-2 раза в день;
- *глимекомб* — 1 таблетка содержит 40 мг гликлазида и 500 метформина. Оптимальный режим приема — по 1 таблетке 2 раза в сутки (во время завтрака и во время ужина);
- *метаглип* — 1 таблетка содержит 250 мг метформина и 2,5 мг глипизида или 500 мг метформина и 2,5 мг глипизида. Начальная доза — 250 мг/2,5 мг или 500 мг/2,5 мг, максимальная суточная доза — 2000 мг/10 мг;

При назначении комбинированных препаратов учитывают побочные эффекты каждого из компонентов и противопоказания к ним.

Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа – глифлозины

Эта группа препаратов применяется с 2014 г., они снижают HbA1c приблизительно на 0,8-0,9%.

У здоровых людей в клубочках почек за сутки фильтруется около 180 г глюкозы, которая подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах и в норме глюкозурия отсутствует. Глюкозурия развивается тогда, когда скорость поступления глюкозы в канальцы превышает 260-350 мг/мин/1,73 м[2]. 90% глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца (S1-сегмент). Основным натрийзависимым переносчиком глюкозы, ответственным за ее реабсорбцию, в S1-сегменте является SGLT2-белок (Na-глюкозный котранспортер 2 типа), который кодируется геном SLC5A.

Препараты, ингибирующие Na-глюкозный котранспортер 2 типа (SGLT-Sodium Glucose Transporter), снижают реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах, увеличивают ее экскрецию с мочой с последующим снижением уровня глюкозы в плазме крови (этот эффект не является глюкозозависимым).

В настоящее время существуют несколько препаратов этого класса:

- *эмпаглифлозин* (джардинс) в таблетках по 10 и 25 мг; суточная доза — 10-25 мг;
- *дапаглифлозин* (форксига) в таблетках по 5 и 10 мг; суточная доза — 5-10 мг;
- *канаглифлозин* (инвокана) - таблетки по 100 и 300 мг суточная доза — 100-300 мг.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) действуют 24 часа, принимаются 1 раз в сутки. Преимуществами глифлозинов являются: низкий риск гипогликемий, снижение массы тела, независимость эффекта препаратов от инсулина в крови, умеренное снижение АД.

Недостатки препаратов этой группы: риск урогенитальных инфекций и кандидомикозов, особенно у женщин; не решен окончательно вопрос о возможности развития или провоцирования рака мочевого пузыря; имеются сообщения о возможности развития кетоацидоза на фоне лечения глифлозинами.

Препараты глифлозинов применяются для лечения СД 2 типа в виде монотерапии (в дополнение к диете и физическим упражнениям) или в составе комбинированной терапии.

Противопоказания: кетоацидоз; беременность и лактация; СД 1 типа; возраст старше 75 лет; снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м^2 (эмпаглифлозин) или СКФ < 45 мл/мин/1,73м^2 (канаглифлозин).

Согласно результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин снижает у пациентов сахарным диабетом 2 типа риск смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта (на 14%). Кроме того, отмечено снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 35%), смерти от сердечно-сосудистых причин (на 38%) и смертности от всех причин (на 32%). Для других глифлозинов указанные свойства пока окончательно не доказаны, исследования в этом направлении продолжаются.

В настоящее время имеются **комбинированные препараты глифлозинов и метформина**:

- *воканамет* (канаглифлозин 50 мг + метформин 850 или 1000 мг) применяется 1 раз в день по 1-2 таблетке;
- *гликсамби* (эмпаглифлозин 10 или 25 мг + линаглиптин 5 мг) применяется 1 раз в день по 1 таблетке;
- *ксигдуо* (дапаглифлозин 5 мг + метформин 850 или 1000 мг) принимается по 1-2 таблетке в день, максимальная суточная доза дапаглифлозина 10 мг, метформина — 2000 мг;
- *синьярди* (эмпаглифлозин 5 или 12,5 мг + метформин 500, 850 или 1000 мг) принимается по 1-2 таблетке в день. Лечение целесообразно начинать с меньших доз, при отсутствии эффекта через 1-2 недели дозы повышают. Максимальная суточная доза эмпаглифлозина 25 мг.

Не рекомендуются комбинации глифлозинов с агонистами рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности.

Другие препараты

Секвестрант желчных кислот *холесевелам* (велхол) применяется преимущественно в США. Механизм гипогликемизирующего действия неизвестен. Одновременно снижает уровень атерогенных липидов в крови. Предполагается, что препарат является портальным секретагогом ГПП-1. Холесевелам не всасывается в кровь, действует на уровне кишечника. Основной побочный эффект — запоры.

В США зарегистрирован и применяется для лечения СД 2 типа агонист рецепторов дофамина — мезилат бромокриптина. Препарат обладает антигипергликемическим эффектом, механизм действия неизвестен. Предполагается, что бромокриптин, увеличивая ранний утренний пик дофамина, воздействует на симпатическую нервную систему, усиливая чувствительность к инсулину. Доказательной базы по эффективности и безопасности мезилата бромокриптина пока нет.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа

Сахарный диабет 2 типа, к сожалению, является прогрессирующим заболеванием с продолжающимся постепенным снижением секреторной функции β-клеток. Разумеется, хорошая компенсация сахарного диабета замедляет его прогрессирование, однако в среднем через 7-10 лет (иногда позже) секреторная функция β-клеток истощается и состояние относительного дефицита инсулина сменяется по сути абсолютной инсулиновой недостаточностью вследствие критической потери массы β-клеток (V этап прогрессирования сахарного диабета 2 типа по G. Weier). Пациенты переходят в группу нуждающихся в инсулинотерапии. Наряду с этим возможны ситуации, когда у хорошо компенсированного пациента с сахарным диабетом, получающего неинсулиновую гипогликемизирующую терапию, развиваются острые заболевания или состояния, требующие лишь временной инсулинотерапии. После их ликвидации возможен возврат к прежней терапии без инсулина.

Следовательно, можно различать показания к постоянной инсулинотерапии и показания к временной краткосрочной инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа.

Показания к постоянной инсулинотерапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа (т. е. к переводу с неинсулиновой гипогликемизирующей терапии на инсулинотерапию):

- сохранение величины гликированного гемоглобина HbA1c≥7,5% на фоне лечения пероральными гипогликемизирующими препаратами, в том числе и при использовании комбинации пероральных средств; неназначение инсулинотерапии создает условия для быстрого прогрессирования поздних сосудистых осложнений сахарного диабета;
- наличие тяжелых форм хронических осложнений сахарного диабета (пролиферативная форма ретинопатии, диабетическая нефропатия с хронической почечной недостаточностью, синдром диабетической стопы, выраженная нейропатия, особенно автономная вегетативная нейропатия);
- появление противопоказаний к лечению пероральными гипогликемизирующими препаратами или осложнений, не позволяющих дальнейший их прием.

Показания к краткосрочной инсулинотерапии (временной инсулинотерапии):

- впервые выявленный сахарный диабет 2 типа при уровне HbA1c>9% и наличие выраженной клинической симптоматики (жажда, полиурия, сухость во рту, большая слабость, возможно снижение массы тела). После достижения целевых показателей гликемии пациент может быть переведен на комбинированную пероральную терапию или монотерапию;
- фаза выраженной декомпенсации длительно существующего сахарного диабета 2 типа, прежде хорошо компенсированного на пероральной терапии. После достижения компенсации на инсулинотерапии возможен перевод пациента на оптимальный вариант пероральной монотерапии или комбинированной терапии гипогликемизирующими препаратами;
- диабетический кетоацидоз;
- гиперкетонемическая, гиперосмолярная, гиперлактацидемическая прекома и кома;
- необходимость хирургической операции;
- острый период инфаркта миокарда (особенно при гипергликемии >10 ммоль/л;
- острые интеркуррентные воспалительные заболевания и обострение хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена. После купирования этих состояний и компенсации углеводного обмена возможен переход на прежний режим пероральной гипогликемизирующей терапии;
- беременность и период лактации (с наступлением беременности пациентки переводятся с пероральной гипогликемизирующей терапии на инсулинотерапию).

Постоянная инсулинотерапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Перед плановым переводом пациента с сахарным диабетом 2 типа на монотерапию инсулином или комбинированную инсулинотерапию с пероральными сахароснижающими препаратами необходимо:

- как можно более убедительно разъяснить пациенту необходимость инсулинотерапии;
- обучить пациента оптимальной методике самоконтроля;
- информировать пациента об изменениях диетотерапии и научить системе подсчета и распределения углеводов в хлебных единицах;
- научить технике инъекций инсулина.

В качестве стартовой терапии при относительно невысоком уровне гипергликемии используется монотерапия базальным инсулином. Он обеспечивает достаточно стабильную концентрацию в крови в течение суток, обеспечивает контроль гликемии — преимущественно угнетение образования глюкозы в печени между приемами пищи в течение дня, а также ночью во время сна. В качестве базального инсулина могут использо-

ваться инсулин средней длительности (инсулин НПХ — нейтральный протамин Хагедорна) или аналоги человеческого инсулина длительного действия беспиковые — гларгин (лантус) или детемир (левемир). Инсулины гларгин и детемир реже вызывают ночные гипогликемии в связи с отсутствием пика действия и меньше влияют на увеличение массы тела.

При необходимости применения базисно-болюсной терапии в качестве болюсного инсулина могут использоваться аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия: инсулин лизпро (хумалог), инсулин аспарт (новорапид), инсулин глулизин (апидра), которые вводятся подкожно непосредственно перед приемом пищи. Эти препараты более эффективно контролируют постпрандиальную гликемию по сравнению с препаратами человеческого инсулина короткого действия.

В рекомендациях Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (2015) отдается предпочтение аналогам инсулина ультракороткого действия, названным выше, по сравнению с обычными препаратами инсулина короткого действия.

Для постоянной инсулинотерапии могут быть использованы также бифазные инсулины — комбинация инсулина НПХ 70% и инсулина короткого действия 30% и комбинация 30% ультракоротких и 70% пролонгированных аналогов инсулина 2-3 раза в день.

Практическому врачу-эндокринологу целесообразно воспользоваться конкретными рекомендациями по выбору режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа, предложенными в 2017 г. Российской ассоциацией эндокринологов (табл. 89.25).

Табл. 89.25. Выбор режима инсулинотерапии согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов» (2017)

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
• Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии / проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии • Размеренный образ жизни • Низкая физическая активность • Живет один • Не может справляться с интенсивным режимом инсулинотерапии	• Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций • Уровень HbA1c выше целевого на 1,0–1,5 % • Гипергликемия натощак	• Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + ПССП / аГПП-1 • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 1–2 раза в день + ПССП / аГПП-1
	• Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций • Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 % • Гипергликемия натощак и после еды	• Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия 1–2 раза в день ± ПССП • Готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) 1–2 раза в день ± ПССП • Готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога инсулина ультракороткого действия 1–2 раза в день ± ПССП
• Активный образ жизни • Физические нагрузки, занятия спортом • Мотивация к самоконтролю • Способность справляться с требованиями к режиму инсулинотерапии и частоте инъекций	• Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 % • Гипергликемия натощак и после еды	• Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2–3 раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

1-й этап инсулинотерапии

Начальный этап постоянной инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа в большинстве случаев осуществляется следующим образом.

К пероральной гипогликемизирующей терапии добавляют инсулин средней длительности в стартовой дозе 0,1-0,2 ЕД/кг массы тела (в среднем 10-12 ЕД). Режим введения однократный, в 22 часа, перед сном. Через каждые 2-4 дня проводится коррекция дозы в зависимости от гликемии натощак: при гликемии более 10 ммоль/л добавляется около 6-8 ЕД, при гликемии более 8 ммоль/л, но менее 10 ммоль/л добавляется 4-6 ЕД, при гликемии более 6,5 ммоль/л, но менее 8 ммоль/л добавляют 2 ЕД.

Если целевая гликемия (6,5 ммоль/л натощак и до 9 ммоль/л через 2 часа) не достигнута, переходят ко 2 этапу.

Как указывалось ранее, более целесообразно использовать в качестве базального инсулина пролонгированные беспиковые аналоги человеческого инсулина детемира (левемира) или гларгина (лантуса). О преимуществах этих препаратов, в частности, отсутствии риска или очень низком риске ночных гипогликемий говорилось ранее.

Стартовая доза этих инсулинов также составляет 0,1-0,2 ЕД/кг массы тела.

Далее титрация дозы базального беспикового аналога инсулина детемир (левемир) производится каждые 3 дня по среднему уровню гликемии натощак за 3 предшествующих дня согласно табл. 89.26.

Если в качестве базального инсулина используется аналоговый инсулин гларгин (лантус), то титрация доз производится по одной из двух схем.

1-я схема: коррекция дозы проводится 1 раз в неделю до достижения целевых показателей гликемии. Необходимо учесть средний уровень гликемии натощак за 2 предшествующих дня и в день титрации и с учетом этого показателя производить увеличение дозы гларгина (лантуса) следующим образом:

- гликемия 5,5-6,7 ммоль/л — увеличить дозу на 2 ЕД/сут;
- гликемия 6,7-7,8 ммоль/л — увеличить дозу на 4 ЕД/сут;
- гликемия 7,8-10 ммоль/л — увеличить дозу на 6 ЕД/сут;
- гликемия >10 ммоль/л — увеличить дозу на 8 ЕД/сут.

Если в течение предыдущей недели отмечалось снижение уровня глюкозы плазмы натощак в любой день до величины менее 4 ммоль/л, дозу инсулина гларгина увеличивать не следует. Если была констатирована выраженная гипогликемия, требовавшая оказания помощи, или регистрировалась гликемия <3,1 ммоль/л в течение предыдущей недели, доза инсулина уменьшается на 2-4 ЕД.

2-я схема: коррекция (титрация) дозы проводится 1 раз в 3 дня следующим образом. Если среднее значение гликемии натощак за 3 дня превышает 5,5 ммоль/л, увеличивают дозу инсулина гларгина каждые 3 дня на 2 ЕД. Если в течение предыдущей недели отмечено снижение уровня глюкозы плазмы в любой день менее 4 ммоль/л, дозу инсулина не увеличивают. При развитии тяжелой гипогликемии, требовавшей оказания помощи посторонних лиц, или снижении гликемии менее 3,1 ммоль/л в течение предыдущей недели необходимо дозу инсулина уменьшить на 2-4 ЕД/сут.

Вечернее назначение базального инсулина ингибирует ночную продукцию глюкозы печенью и обеспечивает нормогликемию натощак, оральная гипогликемизирующая терапия обеспечивает целевые уровни гликемии в течение дня.

Пероральная гипогликемизирующая терапия на этом этапе должна проводиться с учетом следующих положений (И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2011):

- продолжить прием метформина;
- тиазолидиндионы (глиметазоны) следует отменить в связи с их способностью увеличивать массу тела;
- если прандиальный инсулин (болюсный инсулин) не используется или используется только 1 раз в день, прием секретагогов следует продолжить;
- при назначении прандиального инсулина на фоне лечения препаратами сульфонилмочевины дозу последних следует уменьшить, в ряде случаев даже отменить;

Таблица 89.26. Титрование дозы базального аналога инсулина детемир (левемир) при введении его 1 раз в день (И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2011)

Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	Изменение дозы инсулина, ЕД
< 3,1	– 4
3,1-4,0	– 2
4,0-6,5	0
6,5-8,0	+ 2
8,1-9,0	+ 4
9,1-10,0	+ 6
> 10	+ 10

Примечание:
- целевой уровень глюкозы плазмы натощак не более 6,5 ммоль/л (при отсутствии противопоказаний);
- знак – означает уменьшение дозы, знак + означает увеличение дозы.

- при использовании базис-болюсного режима инсулинотерапии или применении прандиального инсулина чаще 1 раза в сутки прием препаратов сульфонилмочевины необходимо прекратить.

Из этого следует, что наиболее оптимально сочетать инсулинотерапию с метформином на начальном этапе инсулинотерапии больных сахарным диабетом 2 типа.

В последние годы для совместного применения с базальным инсулином зарегистрирован лишь один ингибитор ДПП-IV — вилдаглиптин (галвус).

Если в течение 3 месяцев целевая гликемия 6,5 ммоль /л натощак и до 9 ммоль /л через 2 часа после еды не достигнута, целесообразно перейти ко 2 этапу инсулинотерапии.

2-й этап инсулинотерапии

К пероральному гипогликемизирующему препарату и вечерней дозе инсулина средней длительности (чаще всего инсулину НПХ) добавляется утренняя инъекция этого же инсулина (перед завтраком в дозе 4-6 ЕД, иногда 8-12 ЕД с учетом дневной гликемии) с последующей титрацией дозы (по аналогии с 1 этапом с учетом послеобеденной гликемии и гликемии после ужина).

Если пациент ранее получал 1 инъекцию аналога человеческого инсулина длительного действия детемир и пероральную гипогликемизирующую терапию, можно к этому лечению добавить 1 утреннюю инъекцию (перед завтраком) детемира с последующей титрацией доз.

Еще одним вариантом инсулинотерапии на этом этапе может быть лечение двухфазным аналогом инсулина, в частности, инсулином НовоМикс 30 (препарат содержит 30% аналога инсулина ультракороткого действия — инсулин аспарт или новорапид и 70% протаминированного инсулина аспарта, компоненты смеси действуют раздельно).

Пациенту назначается 6 ЕД НовоМикс 30 перед завтраком и 6 ЕД перед ужином на фоне продолжающейся пероральной терапии. Титрация дозы проводится 1 раз в неделю согласно рекомендациям в табл. 89.27.

Титрация утренней дозы НовоМикс 30, вводимой перед завтраком, осуществляется по уровню гликемии перед ужином; титрация дозы, вводимой перед ужином, осуществляется по уровню гликемии натощак. При очень высоком или очень низком уровне гликемии перед завтраком необходимо изменить вечернюю дозу, при очень высоком или очень низком уровне гликемии перед ужином изменяют дозу инсулина НовоМикс 30 перед завтраком.

Титрация дозы проводится до достижения целевого уровня HbA1c <7%.

Если пациент получал 1 инъекцию базального инсулина в день и его решено перевести на 2 инъекции двухфазного аналога инсулина НовоМикс 30, то перевод происходит по принципу единица на единицу, затем полученная суточная доза двухфазного инсулина распределяется на утреннее и вечернее введение в соотношении 50 : 50. Титрация дозы проводится так, как было указано ранее.

Тактика лечения другими двухфазными инсулинами, например, инсулином микстард НМ 30 (инсулин короткого действия и НПХ в смеси действуют раздельно) аналогична методике лечения инсулином НовоМикс 30.

3-й этап инсулинотерапии

Если в течение 3 месяцев инсулинотерапии по режимам, применявшимся на 2 этапе, не достигнуты целевые уровни гликемии HbA1c <7%, пациенты переводятся на 3 этап инсулинотерапии, который можно назвать интенсификацией инсулинотерапии.

В соответствии с международными рекомендациями, можно сформулировать показания к интенсификации инсулинотерапии:

- прогрессирующее увеличение дозы инсулина в каждой инъекции, что резко увеличивает риск развития гипогликемий;
- недостижение показателей компенсации сахарного диабета в течение предшествующих 3 месяцев на прежних режимах инсулинотерапии.

При инсулинотерапии на 3 этапе — этапе интенсификации инсулинотерапии — пероральные гипогликемизирующие препараты отменяют.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов (2017) предлагаются следующие возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа.

Таблица 89.27. Титрация дозы инсулина НовоМикс 30

Гликемия перед едой, ммоль/л	Изменение дозы НовоМикс 30 перед предшествующим приемом пищи, ЕД
< 4,4	- 2
4,4-6,5	0
6,6-7,8	+ 2
7,9-10,0	+ 4
> 10,0	+ 6

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

1. Базис-болюсный режим:
 - аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином;
 - инсулин средней длительности действия (инсулин НПХ) утром и вечером + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином.
2. Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина:
 - готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия перед обедом, завтраком и ужином;
 - готовая смесь инсулина короткого действия и средней длительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином.
3. Режим многократных инъекций инсулина перед едой:
 - аналог инсулина ультракороткого действия или инсулина короткого действия перед завтраком, обедом, ужином.

Наиболее часто в клинической практике применяется базисно-болюсная инсулинотерапия в следующем режиме: инсулин средней длительности НПХ перед завтраком и перед сном, и инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином. Обычно вводят 8-10 ЕД инсулина НПХ перед завтраком и перед сном в 22 часа и 4-6 ЕД инсулина короткого действия перед завтраком, обедом, ужином. При недостижении целевых уровней гликемии через 3 дня производят увеличение доз инсулина короткого действия на 2-4 ЕД с учетом гликемии перед едой и через 2 часа после еды. При наличии гипергликемии утром можно на 2-4 ЕД постепенно увеличивать вечернюю дозу базального инсулина.

Таблица 89.28. Алгоритм титрации аналога инсулина ультракороткого действия

Глюкоза плазмы перед едой, ммоль/л	Изменение предыдущей дозы прандиального инсулина, ЕД	
	доза прандиального инсулина > 5ЕД	доза прандиального инсулина < 5ЕД
< 4,0	-2	-1
4,0-6,5	0	0
> 6,5	+2	+1

Весьма эффективна базис-болюсная инсулинотерапия с использованием в качестве прандиального (болюсного) инсулина аналогов инсулина ультракороткого действия, а в качестве базального инсулина — аналога инсулина длительного действия (например, детемира, он вводится 1 раз в сутки). Титрация доз этих инсулинов проводится под контролем пре- и постпрандиальной гликемии.

Титрация дозы прандиального инсулина проводится 1 раз в 3 дня (до достижения целевых значений гликемии). Доза ультракороткого аналога инсулина корригируется с учетом среднего уровня гликемии перед едой. Вечернюю дозу базального инсулина корригируют с учетом среднего уровня гликемии натощак за предыдущие 3 дня.

Алгоритм титрации аналога инсулина ультракороткого действия представлен в табл. 89.28 (И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2011). При очень высоком или очень низком уровне гликемии перед завтраком необходимо изменить вечернюю дозу базального инсулина.

Титрация дозы базального аналога инсулина

Таблица 89.29. Рекомендации по титрации двухфазового инсулина НовоМикс 30

Гликемия перед завтраком, ммоль/л	**4,4-6,1**	**6,2-7,8**	**7,9-10**	**> 10**
Коррекция вечерней дозы инсулина	0	+ 2	+ 4	+ 6
Гликемия через 2 часа после обеда, ммоль/л	**5,5-7,8**	**7,8-10,0**	**> 10**	
Коррекция обеденной дозы инсулина, ЕД	0	+ 3	+ 6	
Гликемия перед ужином, ммоль/л	**4,4-6,1**	**6,2-7,8**	**7,9-10**	**> 10**
Коррекция утренней дозы инсулина, ЕД	0	+ 2	+ 4	+ 6

Знак + означает увеличение дозы инсулина, знак — означает уменьшение дозы инсулина.

при базис-болюсном режиме инсулинотерапии проводится следующим образом:

- гликемия перед завтраком 5,0-6,0 ммоль/л — дозу не меняют;
- гликемия перед завтраком 8,5-10,0 ммоль/л — дозу увеличивают на 10%;
- гликемия перед завтраком 10,0-15 ммоль/л — дозу увеличивают на 20%;
- гликемия перед завтраком >15 ммоль/л — дозу увеличивают на 25%.

Рассмотрим режим 3 инъекций двухфазного инсулина в день на примере инсулина НовоМикс 30.

Обычно первоначально назначают двухфазный инсулин НовоМикс 30 по 6 ЕД перед завтраком и ужином и 2-4 (иногда 6 ЕД) перед обедом.

Титрация дозы проводится 1 раз в неделю до достижения целевых значений гликемии.

Коррекция вечерней дозы двухфазного инсулина, вводимого перед ужином, производится по уровню глюкозы в крови натощак.

Коррекция дневной дозы двухфазного инсулина, вводимой перед обедом, производится с учетом уровня глюкозы в крови перед ужином.

Титрация утренней дозы двухфазного инсулина, вводимой перед завтраком, производится в зависимости от уровня гликемии перед обедом.

Рекомендации по титрации двухфазового инсулина НовоМикс 30 приводятся в табл. 89.29. При проведении базисно-болюсной терапии целесообразно подсчитывать количество углеводов, принятых во время завтрака, обеда, ужина, в хлебных единицах, и учитывать при коррекции дозы прандиального инсулина.

Алгоритмы ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В настоящее время опубликованы алгоритмы ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа различных международных эндокринологических ассоциаций.

Алгоритм Российской ассоциации эндокринологов

В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом РАЭ (2017) при выборе варианта ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется учитывать следующие положения:

- определение индивидуального целевого значения HbA1c с учетом возраста и ожидаемой продолжительности жизни, наличия сосудистых осложнений, риска гипогликемий (см. табл. 89.4);
- стратификация терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c;
- своевременное изменение (интенсификация) ранее проводившейся терапии при отсутствии эффекта (т. е. недостижении целевых уровней HbA1c и гликемии). Мониторинг величины HbA1c производится каждые 3 месяца, решение об интенсификации лечения должно быть принято не позже 6 месяцев;
- безопасность и эффективность лечения, нормализация образа жизни на всех этапах лечения.

Терапевтическая тактика при исходном HbA1c 6,5-7,5%

Этап 1 — стартовая терапия.

На этом этапе назначается монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами на фоне нормализации (изменения) образа жизни.

Препаратами первого ряда являются средства с минимальным риском гипогликемий — метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-IV, агонисты (миметики) ГПП-1 или аналоги ГПП-1.

Разумеется, при отсутствии противопоказаний метформин является наиболее предпочтительным препаратом и самым изученным и эффективным. Подробная характеристика, методики лечения, противопоказания и побочные эффекты метформина и всех других гипогликемизирующих препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа представлены выше. При наличии ожирения и АГ предпочтительны аГПП-1 в связи с эффективным снижением массы тела и систолического АД.

В качестве альтернативных препаратов для стартовой терапии рекомендуются препараты сульфонилмочевины, глиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы α-глюкозидаз. Альтернативные препараты назначаются при невозможности применения препаратов первого ряда.

В консенсусе подчеркивается, что назначение препаратов сульфонилмочевины оправдано только при нормальной массе тела и наличии противопоказаний к метформину, при этом не рекомендуется глибенкламид.

Этап 2 — интенсификация терапии (комбинация двух препаратов).

К этому этапу переходят при отсутствии эффекта лечения на 1 этапе. Решение об интенсификации принимается не позже 6 месяцев. Назначается одна из следующих рациональных комбинаций:

- метформин + ингибитор ДПП-IV (есть готовые комбинации — янумет, галвулсмет);
- метформин + агонисты ГПП-1 или аналоги ГПП-1;
- метформин + препараты сульфонилмочевины (готовые комбинации: глюкованс, глибомет);
- метформин + глиниды;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- ингибиторы Na-глюкозного ко-транспортера-2 + метформин.

Нерациональные и/или не разрешенные к применению комбинации сахароснижающих препаратов:

- СМ + глинид;
- аГПП-1 + иДПП-4;
- два препарата СМ;
- ТЗД + инсулин;
- инсулин короткого действия + иДПП-4, или аГПП-1, или глинид, или СМ;
- иНГЛТ-2 +аГПП-1 (комбинация не изучена).

Этап 3 — дальнейшая интенсификация (комбинация 3 препаратов).

К этому этапу приступают при недостижении целевых критериев компенсации на 2 этапе. Могут быть рекомендованы комбинации:

- метформин + ингибиторы ДПП-IV + препараты сульфонилмочевины;
- метформин + агонисты (аналоги) ГПП-1 + препараты сульфонилмочевины;
- метформин + препараты сульфонилмочевины + тиазолидиндионы.

Комбинации с препаратами инкретинового ряда более предпочтительны.

Если применение тройной комбинации гипогликемизирующих препаратов эффекта не дает, необходимо проведение инсулинотерапии.

В консенсусе указывается, что можно проводить инсулинотерапию в сочетании с другими препаратами (метформином, вилдаглиптин с базальным инсулином). Подчеркивается, что следует прекратить прием сульфаниламидных препаратов и глинидов, если начинается лечение прандиальным инсулином. Не рекомендуется совместная терапия инсулином и тиазолидиндионами (при такой комбинации нарастает масса тела, задерживается жидкость, повышается риск сердечной недостаточности).

При составлении тройной комбинации необходимо учитывать приведенные выше данные о рациональных и нерациональных комбинациях гипогликемизирующих препаратов.

Алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа при исходном HbA1c 6,5-7,5% показан на рис. 89.3.

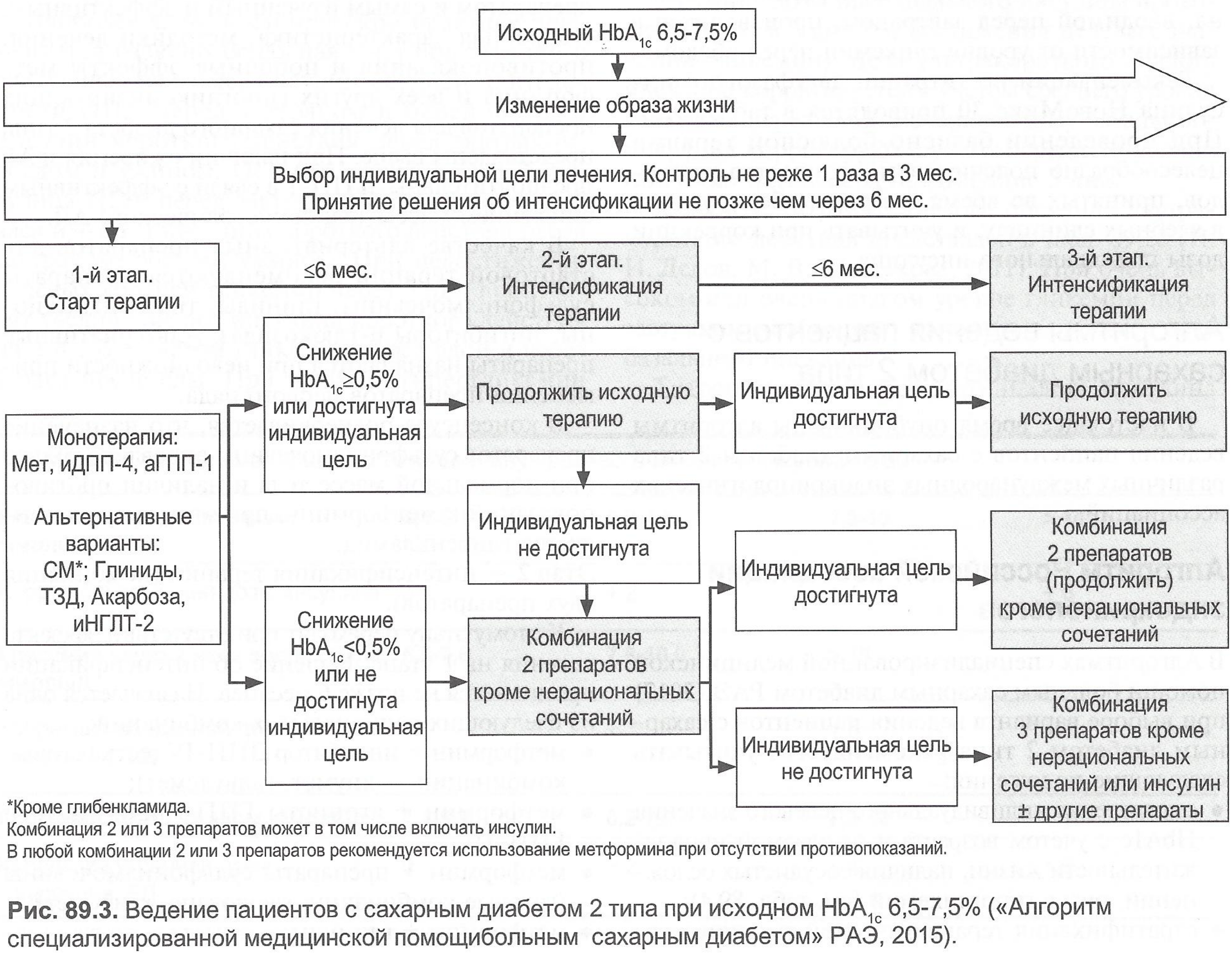


Рис. 89.3. Ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа при исходном HbA_{1c} 6,5-7,5% («Алгоритм специализированной медицинской помощибольным сахарным диабетом» РАЭ, 2015).

Терапевтическая тактика при исходном HbA1c 7,6-9%

Этап 1 — стартовая терапия.

Если особенности течения сахарного диабета 2 типа у пациента обусловливают индивидуальное целевое значение HbA1c, соответствующее ≤8,0% (пожилые пациенты с тяжелыми сосудистыми поражениями, высоким риском гипогликемий), то рекомендуется к диетотерапии добавить лишь один препарат с низким риском гипогликемий (метформин или ингибитор ДПП-IV) в минимальных начальных дозах с последующей титрацией доз.

Остальным пациентам рекомендуется назначение комбинации двух гипогликемизирующих препаратов, кроме нерациональных комбинаций (см. выше). Наиболее целесообразна патогенетически обоснованная комбинация метформина (уменьшает инсулинорезистентность) и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина (ингибиторы ДПП-IV). Имеются готовые комбинации метформина и ингибитора ДПП-IV — галвусмет, янумет; агонисты или аналоги ГПП-1; или препараты сульфонилмочевины; или несульфонилмочевинные секретагоги — глиниды.

Следует отметить, что комбинация метформина с ингибиторами ДПП-IV или агонистами (аналогами) ГПП-1 особенно целесообразна для пациентов с высоким риском гипогликемий и ожирением.

При значительной декомпенсации сахарного диабета (величина HbA1c>8,5%) более целесообразно использовать комбинированную терапию, включающую комбинацию метформина с препаратами сульфонилмочевины или даже с инсулином (комбинация с инсулином обозначена как резервная).

Разумеется, с учетом переносимости, побочных действий препаратов, противопоказаний к ним могут быть и другие комбинации (т. е. двойная комбинированная терапия с использованием рациональных разрешенных комбинаций).

Этап 2 — представляет собой тройную комбинированную терапию и рассматривается как интенсификация лечения. К этому этапу приступают не позже 6 месяцев при недостижении целевых показателей компенсации на 2 этапе.

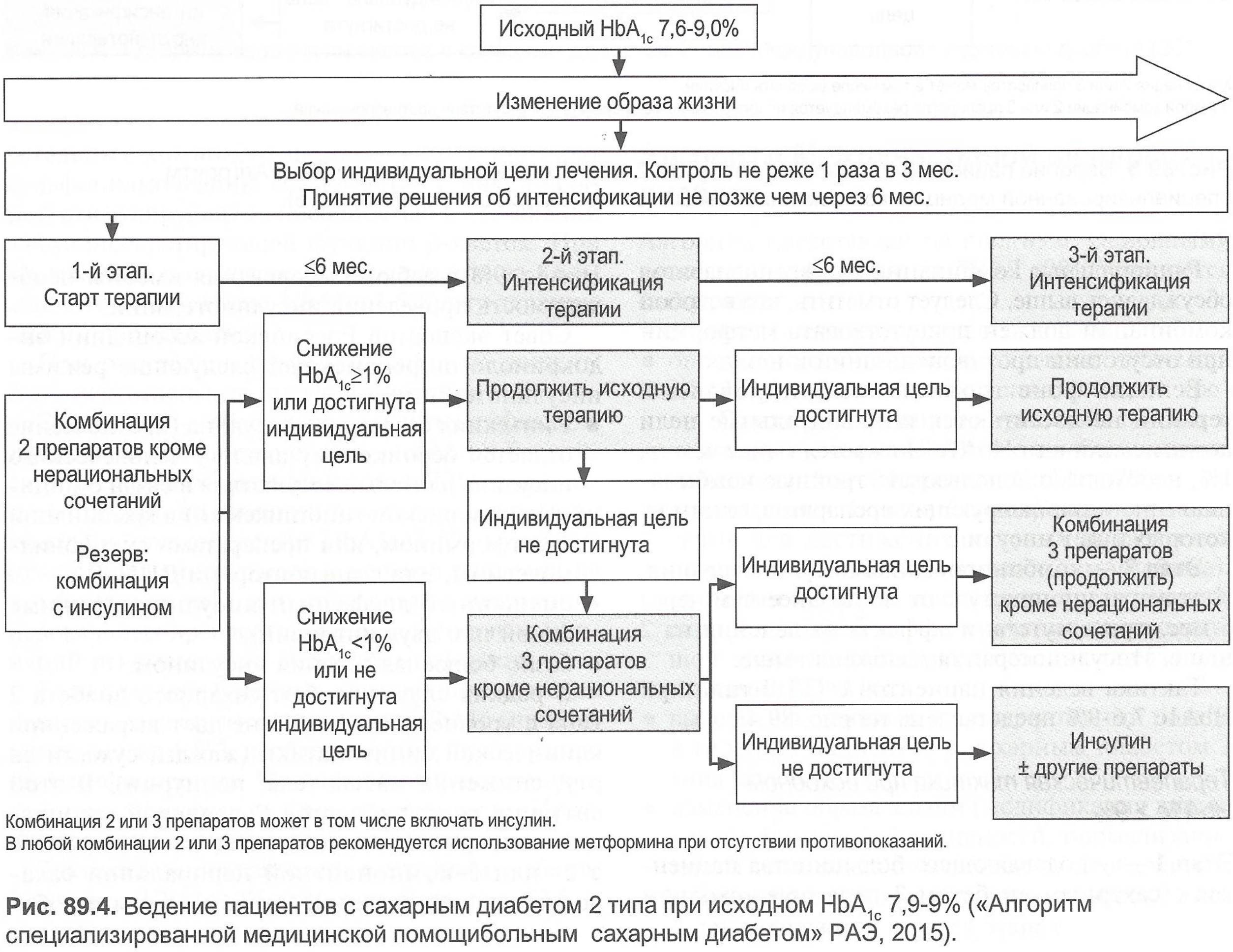
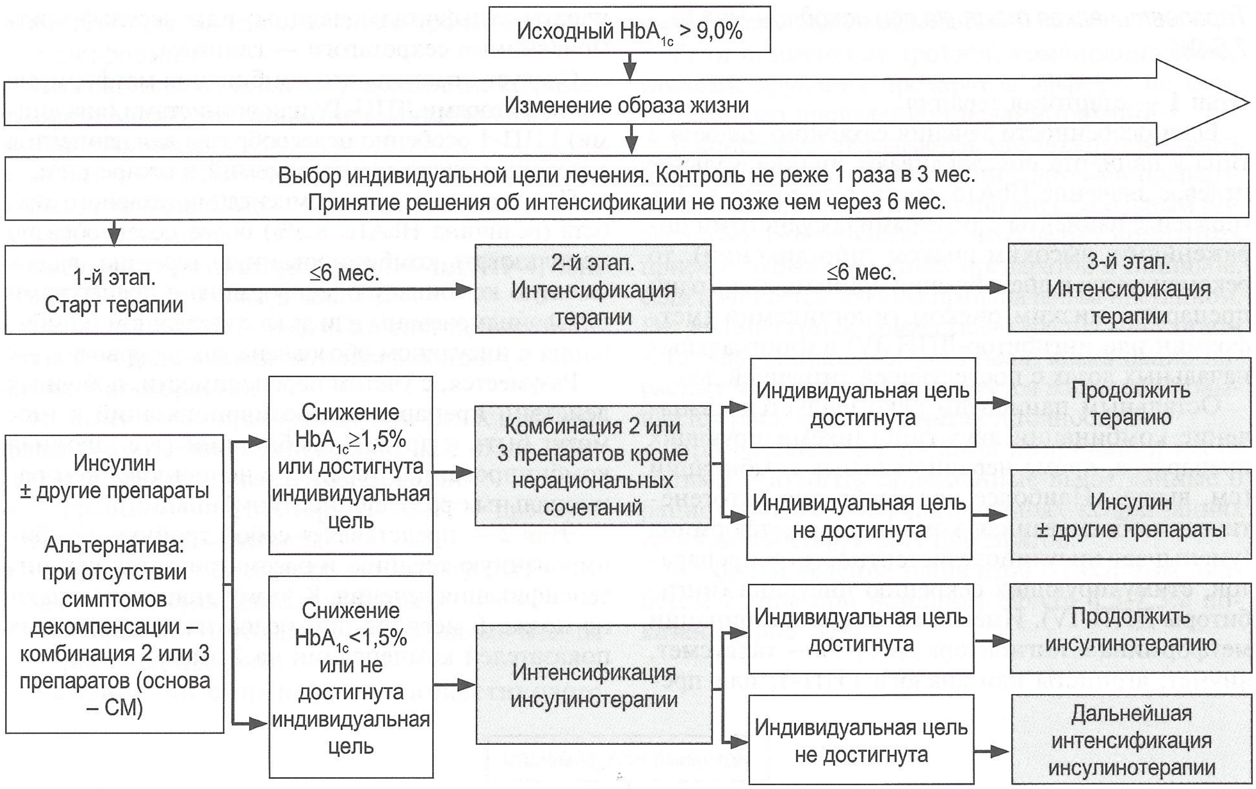


Рис. 89.4. Ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа при исходном HbA_{1c} 7,9-9% («Алгоритм специализированной медицинской помощибольным сахарным диабетом» РАЭ, 2015).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин.
В любой комбинации 2 или 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

Рис. 89.5. Ведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа при исходном HbA_{1c} > 9% («Алгоритм специализированной медицинской помощибольным сахарным диабетом» РАЭ, 2015).

Рациональные комбинации из трех препаратов обсуждались выше. Следует отметить, что в любой комбинации должен присутствовать метформин при отсутствии противопоказаний к нему.

Если на фоне тройной комбинированной терапии не достигаются индивидуальные цели компенсации или HbA1c снижается менее чем на 1%, необходимо использовать тройную комбинацию гипогликемизирующих препаратов, одним из которых будет инсулин.

Этап 3 — комбинированная инсулинотерапия. К этому этапу приступают не позднее чем через 6 мес. при отсутствии эффекта от лечения на 2 этапе. Инсулинотерапия изложена выше.

Тактика ведения пациентов с СД 2 типа при HbA1c 7,6-9% представлена на рис. 89.4.

Терапевтическая тактика при исходном HbA1c > 9%

Этап 1 — у подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа при исходном HbA1c>9% в дебюте заболевания имеется необходимость проведения инсулинотерапии.

Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов рекомендует следующие режимы инсулинотерапии:

- 1 инъекция базального инсулина (предпочтение отдается беспиковому аналогу человеческого инсулина длительного действия в связи с минимальным риском гипогликемий) в комбинации с метформином, или препаратами сульфонилмочевины, или с ингибиторами ДПП-IV;
- смешанный двуфазный инсулин (в режиме одной или двух инъекций);
- базис-болюсная терапия инсулином.

В редких случаях дебют сахарного диабета 2 типа с уровнем HbA1c>9% не дает выраженной клинической симптоматики (жажды, сухости во рту, снижения массы тела, полиурии). В этой ситуации совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов допускает начало лечения с 2- или 3-компонентной пероральной сахароснижающей терапии, причем одним из обя-

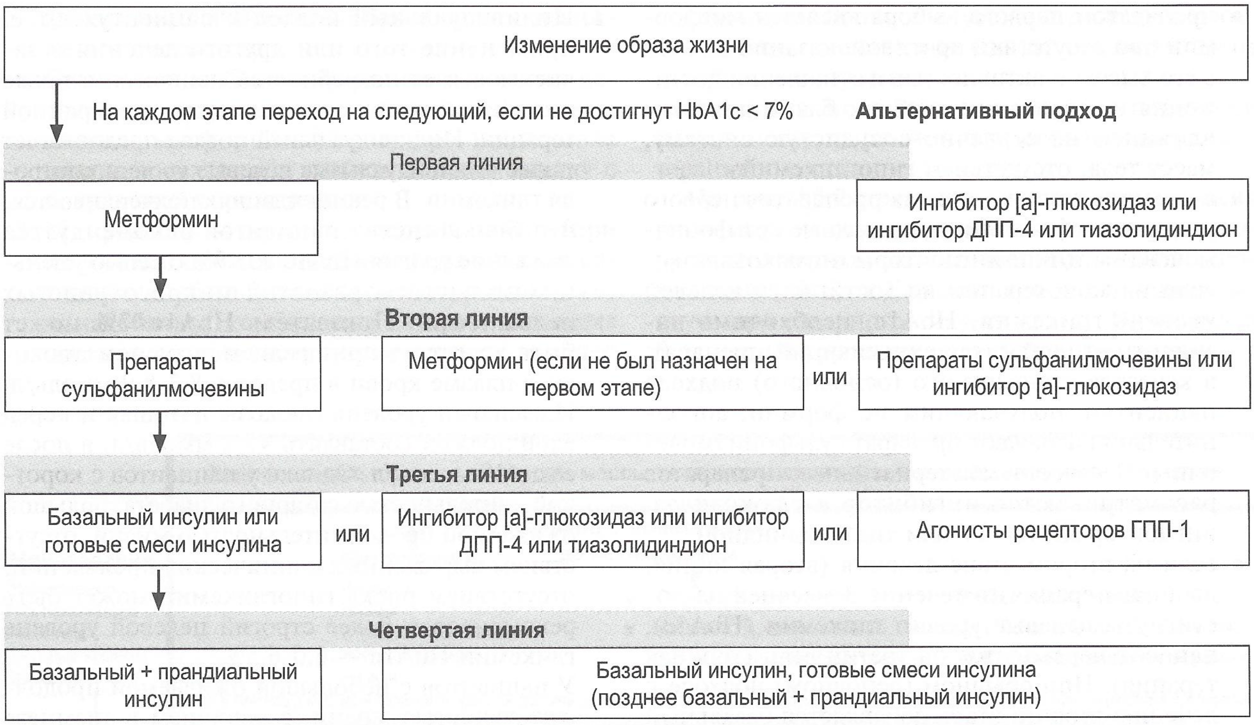


Рис. 89.6. Алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа Международной федерации диабета (2011).

зательных компонентов должен быть препарат сульфонилмочевины как средство с максимальной стимулирующей способностью в отношении инсулинсекретирующей функции β-клеток. При достижении положительного результата за 6 месяцев (т. е. снижение HbA1c≥1,5%) эту терапию можно продолжать.

При отсутствии эффекта пациенты должны быть переведены на инсулинотерапию.

Этапы 2 и 3 — обозначены как интенсификация терапии. В консенсусе совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2011) указывается, что при достижении целей гликемического контроля или снижении HbA1c≥1,5% возможна отмена инсулинотерапии и перевод пациента на комбинацию двух или трех сахароснижающих пероральных препаратов, причем в состав комбинаций рекомендуется включать метформин.

Если в течение 6 месяцев лечения гликемический контроль не достигнут или уровень HbA1c снизился менее чем на 1,5%, необходимо инсулинотерапию интенсифицировать. Методики инсулинотерапии и ее интенсификации — см. выше в разделе «Инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа».

Тактика ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа при HbA1c>9% представлена на рис. 89.5.

Алгоритм Международной федерации диабета

Алгоритм представлен на рис. 89.6. Основными положениями алгоритма МФД (2012) являются следующие:

- раннее начало интенсивного лечения;
- определение и достижение целевых значений HbA1c, артериального давления, липидов крови. Предлагается индивидуальный подход к целевому значению HbA1c, но для большинства пациентов целевой уровень HbA1c <7%;
- предлагаются 4 этапа (линии) ведения пациентов для достижения целевых показателей компенсации (гликированного гемоглобина); от первого этапа к последующему переходят, если в течение 3 месяцев лечения на предыдущем этапе не достигнуты целевые показатели гликемии (HbA1c);
- выделяется основной и альтернативный подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа на каждом этапе;
- изменение образа жизни (модификация диеты, режим физической активности, нормализация массы тела, отказ от курения) — необходимые компоненты лечения сахарного диабета 2 типа и рекомендуются на всех этапах;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- препаратом первого выбора является метформин при отсутствии противопоказаний в связи с его высокой активностью в отношении достижения компенсации диабета, благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему, массу тела, отсутствием гипогликемий;
- в качестве альтернативных препаратов первого ряда рассматриваются производные сульфонилмочевины и/или ингибиторы α-глюкозидазы;
- если на монотерапии не достигается целевой уровень гликемии, HbA1c, необходимо назначить второй сахароснижающий препарат: в качестве стандартного (основного) подхода пациентам, получающим метформин, дополнительно назначают препарат сульфонилмочевины. В качестве альтернативных препаратов рассматриваются ингибитор α-глюкозидаз, ингибитор ДПП –IV или тиазолидиндион;
- если на втором этапе лечения (вторая линия, двойная терапия) в течение 3 месяцев не достигнуты целевые уровни гликемии (HbA1c), пациент переводится на третий этап (тройная терапия). При обычном (основном) подходе к лечению второго этапа добавляется базальный инсулин или готовые смеси инсулина (двухфазные инсулины), или ингибитор α-глюкозидазы, или ингибитор ДПП–IV, или тиазолидиндионы; при альтернативном подходе на третьем этапе к лечению второго этапа добавляются агонисты (аналоги) рецепторов глюкагоноподобного полипептида;
- при отсутствии контроля гликемии на третьем этапе пациент переводится на инсулинотерапию в базисно-болюсном режиме согласно стандартному (основному) режиму; альтернативный подход на четвертом этапе также заключается в инсулинотерапии: вначале к лечению третьего этапа добавляется базальный или двухфазные инсулины, в дальнейшем при необходимости базисно-болюсный режим инсулинотерапии (базальный + прандиальный инсулин).

Алгоритм Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета

Ключевыми моментами алгоритма ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (2015) «Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2 типа» (рис. 89.7) являются следующие:

1. Индивидуальный подход к пациенту — т. е. применение того или другого лечения в зависимости от потребностей пациента, а также ожидаемой пользы для пациента от избранной терапии. Индивидуальный подход предполагает также индивидуальные целевые уровни контроля гликемии. В рекомендациях подчеркивается, что большинству пациентов рекомендуется снижение уровня HbA1c до <7% с целью уменьшения частоты развития микрососудистых осложнений. Показатель HbA1c<7% может быть достигнут при среднем значении глюкозы в плазме крови в пределах 8,3-8,9 ммоль/л. Идеальный уровень глюкозы натощак и перед едой должен составлять <7,2 ммоль/л, а после еды <10 ммоль/л. Однако у пациентов с короткой длительностью сахарного диабета, большой ожидаемой продолжительностью жизни, отсутствием выраженных клинических проявлений, отсутствием риска гипогликемий может быть рекомендован более строгий целевой уровень гликемии HbA1c — 6,0-6,5%.
 У пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, с наличием в анамнезе тяжелых и частых гипогликемий с прогрессирующими осложнениями и тяжелой сопутствующей патологией, в том числе сердечно-сосудистой, допустимы менее строгие целевые уровни HbA1c, например, 7,5%-8% и даже несколько выше.
2. Изменение образа жизни (соблюдение диеты, режим физической активности) и обучение пациентов являются важнейшей составной частью (даже основой) любой лечебной программы сахарного диабета 2 типа. Снижение массы тела, достигнутое путем соблюдения диеты или с помощью хирургического лечения, способствует контролю гликемии и снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенту рекомендуется выполнять (разумеется, с учетом его возможностей) максимальное количество умеренных физических упражнений, заниматься аэробикой, гимнастикой, упражнениями на выносливость минимум 150 минут в неделю.
 Представляет интерес следующее утверждение авторов рекомендаций: врачу не следует осуждать образ жизни пациента, однако необходимо регулярно вносить в него коррективы и при необходимости психологически поддерживать пациента.
 В рекомендациях утверждается, что высокомотивированным пациентам, у которых HbA1c исходный близок к целевому (например, менее 7,5%), можно предоставить возможность отложить медикаментозную терапию (обычно метформином) на 3-6 месяцев при условии

адекватного изменения образа жизни и снижения массы тела.

Однако все же более оправданным является назначение сахароснижающей терапии (в первую очередь метформина) сразу при постановке диагноза сахарного диабета 2 типа, наряду с коррекцией образа жизни.

3. Метформин — препарат первой линии (при отсутствии противопоказаний) для лечения сахарного диабета 2 типа. В последующем может понадобиться комбинация сахароснижающих препаратов для достижения целевых уровней гликемии. Врачу следует действовать в соответствии с алгоритмом (см. далее), переходя от ступени к ступени.

Рано или поздно для контроля гликемии большинству пациентов понадобится инсулинотерапия.

На рис. 89.7 представлен алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, рекомендуемый Американской диабетологической ассоциацией (2017) и Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (2015). Называются 7 основных групп лекарственных препаратов:

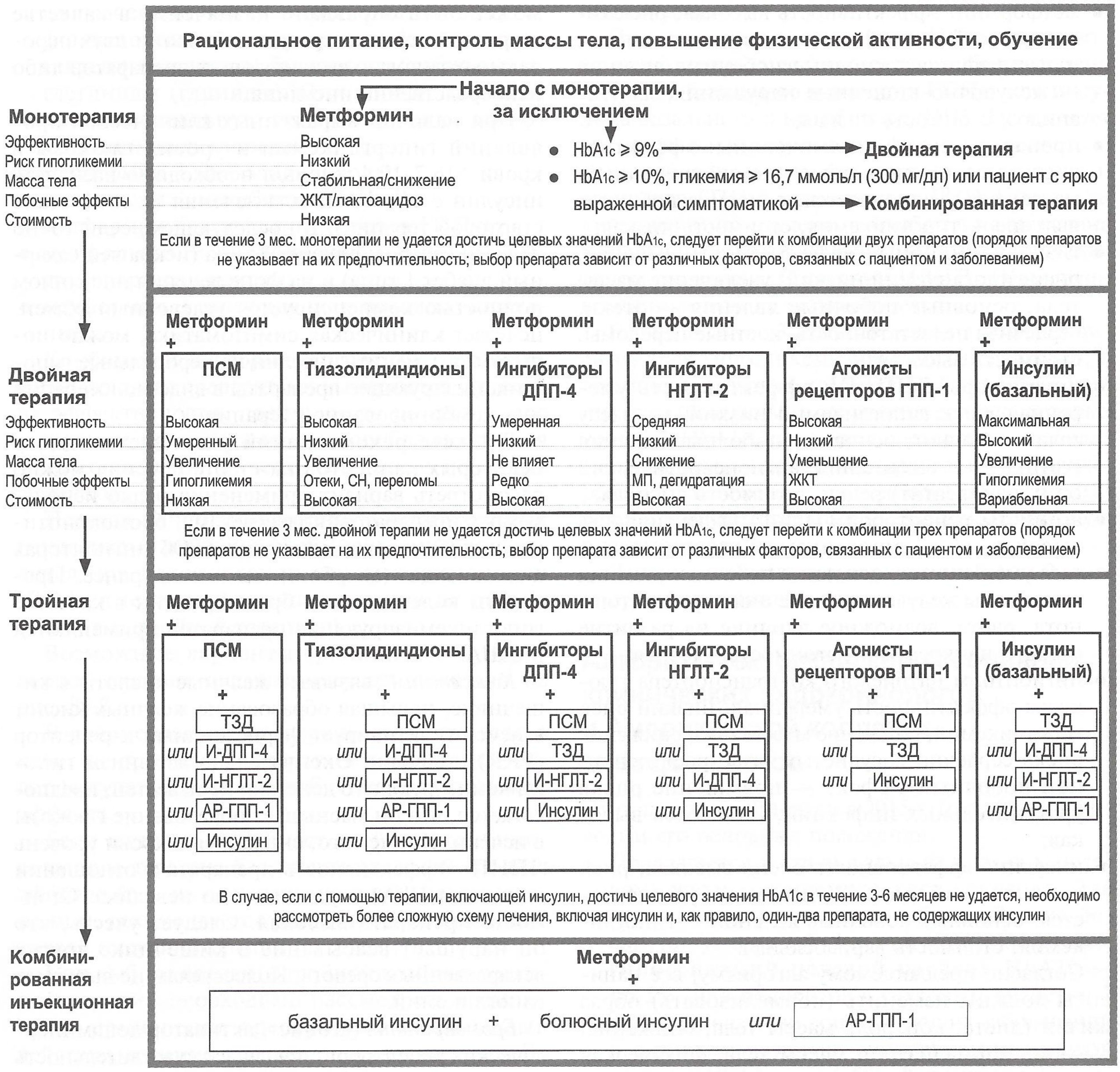


Рис. 89.7. Алгоритм ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ADA/EASD, 2015; ADA, 2017).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- метформин,
- препараты сульфонилмочевины,
- тиазолидиндионы,
- ингибиторы ДПП–IV,
- агонисты рецепторов ГПП-1,
- ингибиторы натриевого ко-транспортера глюкозы,
- инсулин

и приводится их характеристика по следующим показателям: эффективность (т. е. снижение HbA1c), риск гипогликемий, влияние на массу тела, основные побочные явления, стоимость. По этим параметрам гипогликемизирующие средства характеризуются следующим образом:

- метформин: эффективность высокая, риск гипогликемий низкий, масса тела не изменяется или снижается, основные побочные явления — желудочно-кишечные нарушения, лактатацидоз, стоимость низкая;
- препараты сульфонилмочевины: эффективность высокая, риск гипогликемий умеренный, масса тела увеличивается, основное побочное явление — гипогликемия, стоимость низкая;
- тиазолидиндионы: эффективность высокая, риск гипогликемий низкий, увеличение массы тела, основные побочные явления — отеки, сердечная недостаточность, костные переломы, стоимость высокая;
- ингибиторы ДПП–IV: эффективность умеренная, риск гипогликемий низкий, на массу тела не влияют, основные побочные явления (уртикарные высыпания, ангионевротический отек, панкреатит) редки, стоимость высокая;
- агонисты рецепторов ГПП-1: эффективность высокая, риск гипогликемий низкий, масса тела уменьшается, основные побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, возможное влияние на развитие острого панкреатита), стоимость высокая;
- ингибиторы натриевого ко-транспортера глюкозы: эффективность умеренная, низкий риск гипогликемий, снижение массы тела, снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, основной побочный эффект — повышение риска урогенительных инфекций, стоимость высокая;
- инсулин: эффективность очень высокая, риск гипогликемий высокий, масса тела увеличивается, основные побочные явления — гипогликемия, стоимость вариабельная.

Согласно предлагаемому алгоритму, все пациенты должны изменить (нормализовать) образ жизни (диета, контроль массы тела, снижение, а лучше нормализация массы тела, физическая активность).

В качестве стартовой гипогликемизирующей терапии рекомендуется метформин (при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости). В рекомендациях указывается, что метформин назначается сразу после подтверждения диагноза сахарного диабета 2 типа, особенно если у пациента возникают проблемы в нормализации образа жизни. В связи с возможными побочными эффектами лечение метформином начинается с меньших доз с последующим постепенным повышением.

Подробно методика лечения метформином изложена ранее.

У пациентов с исходно высоким HbA1c (≥9%) может быть оправдано назначение в качестве стартовой терапии сразу комбинации двух пероральных гипогликемизирующих препаратов либо непосредственно инсулина.

При наличии выраженных клинических проявлений гипергликемии и уровня глюкозы в крови >16,7-19,4 ммоль/л необходимо назначать инсулин с самого начала лечения (т. е. на этапе стартовой терапии). В последующем, если точно доказан сахарный диабет 2 типа (исключен сахарный диабет 1 типа) и на фоне лечения инсулином полностью компенсируется углеводный обмен, исчезает клиническая симптоматика, можно попытаться заменить инсулин на пероральные гипогликемизирующие препараты в виде монотерапии или комбинированной терапии.

В тексте рекомендаций указывается, что у некоторых пациентов на старте лечения можно рассмотреть вариант применения редко используемых препаратов: колесевелама, бромокриптина, ингибиторов α-глюкозидаз. Об ингибиторах α-глюкозидаз (акарбозе) мы писали ранее. Препараты колесевелам и бромокриптин в качестве гипогликемизирующих препаратов применяются в США.

Колесевелам связывает желчные кислоты в кишечнике, повышая образование желчных кислот в печени, активирует фарнезоидный х-рецептор (FXR) в печени. Окончательно механизм гипогликемизирующего действия не известен, предполагается, что он уменьшает образование глюкозы в печени. Кроме того, снижается в крови уровень ЛПНП. Эффективность препарата в отношении снижения HbA1c сравнительно невелика. Стоимость препарата высокая. Следует учесть, что он нарушает всасывание в кишечнике других лекарственных средств. Колесевелам не вызывает гипогликемий.

Бромокриптин (агонист, активатор допаминергических рецепторов) повышает чувствительность к инсулину, не вызывает гипогликемий. HbA1c

снижает умеренно. Вызывает тошноту, головокружение, слабость, ринит, обмороки. В США и Европе для лечения сахарного диабета 2 типа применяется очень ограниченно.

Следующий этап в алгоритме — переход на комбинированную терапию двумя препаратами.

Если с помощью стартовой терапии метформином на протяжении 3 месяцев не достигнуты целевые уровни гликемии, необходимо перейти на этап комбинированной двойной терапии.

Предлагается рассмотреть одну из 6 предлагаемых комбинаций препаратов с метформином:

- метформин + препараты сульфонилмочевины; указывается, что вместо препаратов сульфонилмочевины могут использоваться несульфонилмочевинные секретогоги (стимуляторы секреции инсулина) быстрого действия — меглетиниды (глиниды). Они хорошо снижают постпрандиальную гипергликемию, имеют меньший риск гипогликемий;
- метформин + тиазолидиндионы;
- метформин + ингибитор ДПП–IV;
- метформин + агонист рецепторов ГПП-1;
- метформин + ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы;
- метформин + инсулин (как правило, базальный).

Комбинации метформина с другими гипогликемизирующими препаратами выбираются с учетом их эффективности, преимуществ по сравнению с другими препаратами, целесообразности для данного пациента, с учетом возможных побочных эффектов.

Переход на комбинированную терапию тремя гипогликемизирующими препаратами производится при недостижении целевых показателей HbA1c в течение 3 месяцев лечения на втором этапе (т. е. двойной терапией).

Возможные варианты тройной комбинированной терапии, включая инсулин, показаны на рис. 89.7.

В рекомендациях подчеркивается, что если в качестве третьего препарата в комбинации будет инсулин, то можно добиться значительного эффекта.

Если пациент принимает тройную комбинированную терапию без инсулина, и она не дала эффекта (т. е. не достигнут целевой уровень гликемии), рекомендуется рассмотреть возможность начала инсулинотерапии.

При выборе варианта тройной комбинированной терапии необходимо рассмотреть возможность применения препаратов с механизмами действия, взаимно дополняющими друг друга. Во все комбинации включен метформин.

Если решено начать терапию инсулином, то как правило, в составе тройной комбинации сохраняется метформин, а в качестве базального инсулина рекомендуются инсулин НПХ, гларгин, детемир, причем отдается предпочтение аналогам инсулина длительного действия гларгину и детемиру — беспиковым инсулинам с очень низким риском ночных гипогликемий.

Наиболее целесообразными следует считать такие тройные комбинации, как метформин + препараты сульфонилмочевины + базальный инсулин; метформин + ингибитор ДПП–IV + препарат сульфонилмочевины; метформин + агонист рецепторов ГПП-1 + препарат сульфонилмочевины.

При анализе алгоритма (рис. 89.7) складывается впечатление о возможности комбинирования инсулина базального и агониста ГПП-1 или инсулина базального и ингибитора ДПП–IV. Следует заметить по этому поводу, что возможность и целесообразность комбинирования инсулина и агонистов ГПП-1 или аналогов ГПП-1 (виктоза, лираглутид) не изучена, а комбинация инсулина (базального) с ингибитором ДПП–IV вилдаглиптином разрешена. С другими ИДПП–IV инсулин комбинировать не рекомендуется.

Если в течение 3 месяцев лечения комбинацией из трех гипогликемизирующих препаратов, в том числе тройной комбинацией, включающей инсулин (базальный), не удается достичь целевых уровней HbA1c, пациент переводится на более сложные режимы инсулинотерапии. Как правило, речь идет о переводе на наиболее эффективный режим инсулинотерапии — базисно-болюсную инсулинотерапию.

Лечение пациентов сахарным диабетом 2 типа инсулином изложено ранее.

Алгоритм Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов

Этот алгоритм обновлен в 2015 г. (рис. 89.8). Приводим его основные положения.

1. Предлагается индивидуальный подход к целевому уровню гликемического контроля. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа без сопутствующих заболеваний и низким риском гипогликемий целевой уровень HbA1c — ≤6,5%. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа при наличии сопутствующих заболеваний и с риском развития гипогликемии целевой уровень HbA1c — >6,5%. К пациентам с вы-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

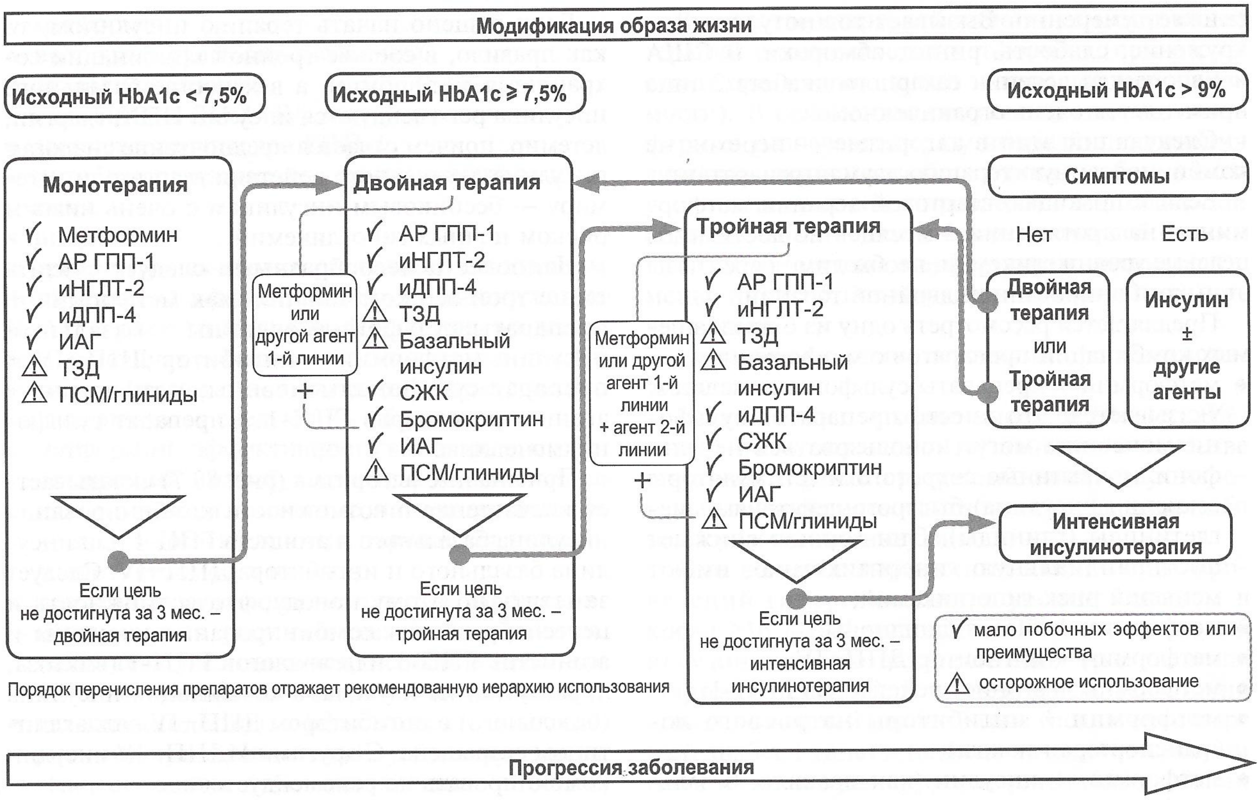


Рис. 89.8. Алгоритм гликемического контроля СД 2 типа Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов (AACE/ACE, 2015). Примечания: АР ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, ИАГ – ингибиторы α-глюкозидазы, ТЗД – тиазолидиндионы, ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

соким риском развития гипогликемий относятся пациенты пожилого возраста, пациенты с наличием нарушений сердечного ритма или сердечно-сосудистой патологией, а также принимающие препараты сульфонилмочевины или получающие инъекции инсулина.

2. Вид гипогликемизирующей терапии зависит от изначального уровня HbA1c.
3. На всех этапах терапии основополагающим является нормализация образа жизни (снижение, нормализация массы тела, лечебное питание, физическая активность).
4. Для пациентов с изначальным HbA1c<7,5% предлагается начать лечение с этапа монотерапии, причем монотерапия может включать 1 из 7 препаратов: метформин, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП–IV, ДПП–IV, ингибиторы α-глюкозидазы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевины или глиниды.

Более безопасными и более желательными препаратами являются следующие (они названы в алгоритме в порядке предпочтения):

- метформин;
- агонисты рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1;
- ингибиторы дипептидилпептидазы;
- ингибиторы α-глюкозидазы.

Среди препаратов для монотерапии выделены лекарства, которые необходимо использовать с осторожностью, к ним относятся: пероральные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевины или глиниды.

Таким образом, и в алгоритме 2015 г. Американской ассоциации клинических эндокринологов на этапе монотерапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа лидирующие позиции занимает метформин.

Если пациент в течение 3 месяцев лечения на этапе монотерапии не достиг целевого уровня гликемии, он переводится на второй этап лечения — комбинированную двойную терапию.

К препарату, который применялся на этапе

монотерапии, назначается дополнительно еще один из следующих препаратов, если он не применялся на первом этапе:

- агонист рецепторов ГПП-1;
- ингибитор ДПП–IV;
- ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера;
- тиазолидиндион;
- секвестрант желчных кислот;
- бромокриптин;
- базальный инсулин;
- ингибитор α-глюкозидазы.

В качестве препаратов, которые можно добавить (но с осторожностью!) к препарату, применявшемуся на этапе монотерапии, в алгоритме называются тиазолидиндионы, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, базальный инсулин.

Подчеркивается, что лучше, если и на этапе двойной терапии ее составным компонентом будет метформин.

При недостижении целевых уровней гликемии в течение 3 месяцев возможен переход на этап тройной терапии (см. далее).

5. Для пациентов с исходным HbA1c ⩾ 7.5% рекомендуется начинать гипогликемизирующую терапию сразу с этапа двойной терапии (она описана выше).

 При недостижении целевого уровня гликированного гемоглобина в течение 3 месяцев лечения двойной терапией переходят на этап тройной терапии.

 Тройная терапия заключается в том, что к предыдущей двойной терапии добавляется один из следующих препаратов, если он не был назначен ранее: агонист рецепторов к ГПП-1; ингибитор ДПП-4; колесевелам; бромокриптин; ингибитор α-глюкозидазы; с осторожностью допускается включение в тройную терапию тиазолидиндионов, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, базального инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов.

 Тройная терапия может быть применена и для пациентов с исходным HbA1c <7,5%, если этап двойной терапии оказался неэффективным.

 И, наконец, если тройная терапия оказалась неэффективной (т. е. в течение 3 месяцев не достигнут целевой уровень гликемии, HbA1c), пациента переводят на интенсивную инсулинотерапию.

6. Алгоритм гипогликемизирующей терапии для пациентов с исходным HbA1c>9% предусматривает выделение двух групп пациентов: с отсутствием клинических симптомов или с их наличием.

 Пациентам с отсутствием клинических симптомов предлагается вначале двойная или тройная терапия, в последующем при недостижении целевого уровня HbA1c — перевод на интенсивную инсулинотерапию или добавление ее к проводившейся терапии.

 Пациентам с наличием клинической симптоматики и HbA1c>9% сразу назначается инсулин (допустимо сочетание с другими гипогликемизирующими средствами), в последующем при необходимости — перевод на интенсивную инсулинотерапию.

7. Важной особенностью алгоритма Американской ассоциации клинических эндокринологов (2015) является то, что предпочтительнее добавить агонист ГПП-1 или ингибитор ДПП–IV, чем прандиальный инсулин. В частности, это аргументируется тем, что при добавлении прандиального инсулина выше риск гипогликемии и прибавки массы тела.

Фитотерапия сахарного диабета 2 типа

Фитотерапия сахарного диабета 2 типа, конечно, играет лишь вспомогательную роль, не является базисным лечением, а только дополнительным. Лекарственные растения, рекомендуемые для лечения сахарного диабета 2 типа, проявляют следующие механизмы действия:

- могут усиливать регенерацию и функцию β-клеток;
- глюкокинины, содержащиеся в лекарственных растениях, несколько снижают уровень глюкозы в крови;
- могут проявлять иммунорегулирующее влияние;
- могут оказывать нормализующее влияние на вегетативную нервную систему, центральную нервную систему, кишечник.

Далее будут приведены наиболее эффективные фитопрепараты и лекарственные сборы.

Настойки лимонника, женьшеня, элеутерококка не только снижают гликемию, но также являются адаптогенами, повышают АД.

Настойка лимонника (T-ra Schizandrae chinensis) — по 20-25 капель 1-3 раза в день до еды.

Настойка женьшеня (T-ra Ginsendi) — по 25 капель 3 раза в день.

Экстракт левзеи жидкий (Extr. Leuzeae fluidi) — по 20-30 капель 2-3 раза в день до еды.

Экстракт родиолы жидкий (Extr. Rhodiolae fluidi) — по 5-10 капель 2-3 раза в день за 15-30 мин до еды.

Настойка аралии (T-ra Aralii) — по 30-40 капель 2-3 раза в день до еды.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Экстракт элеутерококка жидкий (Extr. Eleutherococci fluidum) — по 20 капель 2-3 раза в день до еды. В этом экстракте имеется сумма элеутерозидов, обладающих гипогликемической активностью. Один из гликозидов элеутерококка — сирингин — действует подобно инсулину: препятствует угнетающему действию β-липопротеинов на захват глюкозы мышцами.

Лист или побеги черники, собранные в мае-июне, применяются в виде настоя (1 столовую ложку сухих листьев заливают 1 стаканом кипятка и настаивают 30 минут). Настой принимают по 1/2 стакана 4-5 раз в день до еды. Из листьев черники выделены гликозиды миртиллин и неомиртиллин, снижающие уровень гликемии.

Стручки фасоли — применяются в виде отвара (1 столовую ложку измельченного сырья заливают 1 л воды и варят в течение 3-4 ч). Суточная доза отвара — 0,5 л в 3-4 приема. Фасоль содержит вещество галегин (гаунидинизоамилен), которое действует подобно бигуанидам, а также сульфаниламидам, так как является продуктом биосинтеза мочевины.

Овес — применяется в виде настоя: 100 зерен заливают 3 стаканами воды, кипятят в течение 1 ч, оставляют на ночь, процеживают и принимают по 1/2 стакана 3-4 раза в день до еды.

Корень одуванчика, корень лопуха, корень цикория — 1 чайную ложку корня одуванчика, лопуха или цикория заливают 2 стаканами кипятка, настаивают в течение 1 ч, процеживают и принимают по 1 столовой ложке до еды. Суточная доза настоя — 1/2 стакана.

Галега содержит алкалоид галегин (гуанидинизоамилен), обладающий сахароснижающим действием.

Лист брусники, лист крапивы — высушенные листья брусники или крапивы измельчают, 1 столовую ложку сырья заливают 1 стаканом кипятка, настаивают в течение 1 ч, процеживают и принимают по 1 столовой ложке до еды. Суточная доза настоя — 1/2 стакана.

Орех грецкий — применяют настой из измельченных листьев: 1 столовую ложку измельченных листьев заливают 1 стаканом кипятка, настаивают 1 ч, используют в течение суток. Применяют также перегородки грецкого ореха: 40 штук (12 г) заливают 1 стаканом кипятка, томят на водяной бане под крышкой в течение 1 ч, принимают по 1 чайной ложке 3 раза в день до еды.

Лавровый лист применяется в виде настоя: 10 листьев заливают 3 стаканами крутого кипятка, настаивают в течение 2-3 ч, принимают по 1/2 стакана 3 раза в день до еды.

Капуста — применяют сок свежей капусты по 1/2 стакана 3 раза в день до еды.

Дрожжи пивные — 20 г разводят в малом количестве молока, принимают 2 раза в день через 15 минут после еды.

Клевер пашенный — 4 столовые ложки сухой травы настаивают в стакане крутого кипятка, процеживают, принимают по 1/2 стакана 3-4 раза в день.

Арфазетин — официнальный сбор для лечения сахарного диабета. Состав сбора: побеги черники — 20 г, створки фасоли — 20 г, корни аралии маньчжурской — 10 г, хвощ полевой — 15 г, плоды шиповника — 15 г, трава зверобоя — 10 г, цветы ромашки — 10 г. 10 г сбора насыпают в эмалированную посуду, заливают 2 стаканами (400 мл) горячей воды, нагревают в кипящей воде (на водяной бане) в течение 15 мин., охлаждают при комнатной температуре не менее 45 мин., процеживают, оставшееся сырье отжимают. Объем полученного настоя доводят до 400 мл кипяченой водой. Принимают настой за 30 мин. до еды (лучше в теплом виде) по 1/3-1/2 стакана 2-3 раза в день в течение 20-30 дней. Через 2 недели курс повторяют. В году проводят 3-4 курса.

Топинамбур (земляная груша) — также обладает гипогликемизирующим эффектом.

Составы сборов лекарственных растений

Сбор № 1

Лист черники	50 г	2 столовые ложки сбора заливают 0.5 л крутого кипятка и выдерживают 30 мин., принимают по 1 стакану 3-4 раза в день
Стручки фасоли	50 г	
Трава галеги	50 г	
Лист мяты	50 г	

Сбор № 2

Кора крушины	10 г	1 чайную ложку измельченного сбора заливают 1 стаканом кипятка, настаивают 30 мин., принимают по 1 стакану 3 раза в день до еды
Листья березы	10 г	
Лист брусники	20 г	
Трава галеги	40 г	

Сбор № 3

Лист толокнянки	25 г	1 чайную ложку сбора заливают 1 стаканом кипятка, настаивают 30 мин., принимают по 1 стакану 3 раза в день до еды
Корень валерианы	25 г	
Трава галеги	25 г	
Лист черники	25 г	

Сбор № 4

Трава галеги	25 г	Готовить и принимать как сбор № 3
Стручки фасоли	25 г	
Лист черники	25 г	
Корень одуванчика	25 г	
Лист крапивы	25 г	

Сбор № 5

Лист черники	50 г	Готовить и принимать как сбор № 3
Корень лопуха	50 г	

Сбор № 6

Лист черники	20 г	Готовить как сбор № 3, принимать по 1/2 стакана 3 раза в день до еды
Корень одуванчика	20 г	
Лист крапивы	20 г	
Трава спорыша	20 г	
Корень девясила	20 г	

Сбор № 7

Лист черники	50 г	Готовить как сбор № 3, принимать в течение дня по 1 стакану до еды
Лист крапивы	20 г	
Лист брусники	30 г	

Сбор № 8

Трава хвоща	26 г	Готовить как сбор № 3, принимать по 2 стакана в день до еды
Трава земляники	26 г	
Трава спорыша	25 г	
Трава козлятника	25 г	

Сахарный диабет и беременность

Особенности физиологических изменений углеводного обмена при нормально протекающей беременности

При нормально протекающей беременности в организме женщины развивается ряд приспособительно-компенсаторных реакций, протекающих с участием эндокринной системы, направленных прежде всего на обеспечение нормального развития плода и оптимального функционирования женского организма.

Во время беременности значительно изменяется секреция многих гормонов и возрастает потребность в оптимальном усвоении богатых энергией веществ, которые прежде всего необходимы для нормального развития плода.

Выраженные гормональные сдвиги обусловлены при беременности, с одной стороны, функционированием плаценты, которая одновременно является также и эндокринным органом, с другой стороны, изменением функции других эндокринных желез.

Плацента продуцирует большое количество гормонов и биологически активных веществ: хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, гипоталамоподобные факторы (гонадотропин-, кортикотропин-, тиреотропинлиберины, соматостатин), многочисленные факторы роста (инсулиноподобный фактор роста-1, эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста-β), ингибин, активин, цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6).

Наряду с этим увеличивается секреция гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез: пролактина, меланоформного гормона, тиреотропина, адренокортикотропина, соматотропина, эстрогенов, прогестерона, тестостерона, кортизола.

Самым первым гормоном, который начинает вырабатывать плацента, является хорионический гонадотропин. Он вместе с секретируемыми плацентой инсулиноподобными факторами роста стимулирует секрецию материнского инсулина, что обеспечивает адекватный метаболизм глюкозы, энергетическое снабжение плода.

Повышенное содержание в крови беременных эстрогенов стимулирует образование в печени большого количества кортизолсвязывающего белка (транскортина), что приводит к уменьшению концентрации в крови свободного кортизола, это обусловливает по принципу обратной связи увеличение секреции кортизола пучковой зоной коры надпочечников и существенное повышение его уровня в крови. Гиперкортизолемия вместе с другими контринсулярными гормонами способствует развитию у беременной инсулинорезистентности.

Приблизительно через 3 месяца после оплодотворения плацента начинает продуцировать плацентарный лактоген, который поступает в кровь матери, наиболее велика его концентрация в крови к 34-36-й неделе гестации, а снижение происходит достаточно быстро после родов. Под влиянием плацентарного лактогена усиливается липолиз, в кровь поступает большое количество свободных жирных кислот, они способствуют развитию инсулинорезистентности, проникают через плаценту и затрудняют метаболическую утилизацию глюкозы.

Как указывалось выше, при беременности активируется гормональная деятельность гипофиза, периферических эндокринных желез и в крови нарастает уровень гормонов, обладающих контринсулярным диабетогенным эффектом. Наиболее выраженный диабетогенный эффект присущ пролактину, эстрадиолу, прогестерону, соматотропину, кортизолу. В условиях инсулинорезистентности β-клетки материнской поджелудочной железы гипертрофируются и гиперплазируются, значительно увеличивается секреция инсулина, что позволяет противостоять инсулинорезистентности и обеспечить энергетические потребности плода.

Последовательность гормонально-метаболических изменений в организме беременной женщины можно представить следующим образом.

В сроки до 16 недель беременности в крови значительно повышаются уровни эстрогенов и прогестерона, что обусловливает стимуляцию секреции

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

инсулина β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы беременной женщины и способствует утилизации глюкозы периферическими тканями и накоплению гликогена. Увеличивается также поглощение глюкозы плацентой, уменьшается синтез глюкозы печенью. Указанные обстоятельства могут быть причиной утренней гипогликемии у женщины в эти сроки беременности. Наряду с этим под влиянием хорионического гонадотропина возможно увеличение содержания в крови свободных жирных кислот и повышение продукции кетоновых тел, появляется склонность к кетоацидозу, особенно при недостаточном приеме пищи.

В последующем по мере увеличения срока беременности постепенно создаются предпосылки для развития инсулинорезистентности. Во II триместре беременности резко возрастают уровни в крови плацентарных и овариальных стероидов, повышается содержание в крови кортизола. Эти гормоны обладают контринсулярным эффектом, к тому же хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген, а также пролактин уменьшают пострецепторные инсулиновые эффекты. Инсулинорезистентность проявляется повышением базальной инсулинемии, выраженным увеличением секреции инсулина после еды (компенсаторная гиперинсулинемия), посталиментарной гипогликемией.

В течение III триместра беременности инсулинорезистентность продолжает нарастать. По мнению Besser G. M. и соавт. (1990), общая инсулинорезистентность во время III триместра беременности увеличивается на 50%. Развивающаяся инсулинорезистентность играет исключительно важную роль в облегчении поступления глюкозы в организм плода, что необходимо для его роста и развития. Инсулинорезистентность компенсируется гиперплазией, гипертрофией β-клеток островков Лангерганса матери и гиперсекрецией инсулина.

После родов указанные изменения в регуляции и состоянии углеводного обмена исчезают.

При нормально протекающей беременности вышеназванные изменения хорошо и оптимально компенсируются и не выходят за пределы физиологических приспособительных реакций.

Влияние беременности на течение прегестационного диабета

Беременность оказывает существенное влияние на течение сахарного диабета.

Исходя прежде всего из практических соображений, целесообразно выделять 3 стадии динамики гликемии и потребности в инсулине:

- стадия уменьшения дозы инсулина (в сроки беременности до 13 недель). В этом периоде происходит активное поглощение глюкозы плацентой, снижение продукции глюкозы печенью. В I триместре может наблюдаться утренняя гипогликемия. С целью предупреждения гипогликемии может понадобиться уменьшение дозы инсулина;
- стадия увеличения потребности в инсулине (в сроки беременности с 13 до 32 недели). В этом периоде наблюдается активная продукция контринсулярных гормонов: плацентарного лактогена, пролактина, соматотропина, кортизола, тироксина. Наряду с этим снижается чувствительность тканей к инсулину, увеличивается продукция глюкозы печенью, уменьшается синтез гликогена в печени. В итоге гликемия возрастает, возможно развитие кетоацидоза;
- стадия стабилизации дозы инсулина — начинается с 32 недель беременности. В это время снижается продукция контринсулярных гормонов плацентой, отмечается повышенное потребление глюкозы плодом, усиливается секреция инсулина β-клетками плода и увеличивается метаболизм глюкозы, поступающей от матери. Указанные изменения способствуют стабилизации течения сахарного диабета.

Особенности ведения во время беременности прегестационного сахарного диабета

Прегестационный сахарный диабет — это сахарный диабет, которым пациентка страдала еще до наступления беременности. Беременность при сахарном диабете необходимо планировать, и клинико-метаболическая компенсация сахарного диабета должна быть обеспечена в течение срока не менее 6 месяцев до зачатия и неукоснительно соблюдаться в течение всей беременности. Компенсация сахарного диабета уменьшает риски осложнения как для беременной женщины, так и для плода и, таким образом, является залогом успешного исхода беременности.

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (Москва, 2017), за 3—4-месяца до зачатия необходимо достижение идеальной компенсации сахарного диабета, о чем свидетельствуют следующие показатели:

- глюкоза плазмы натощак < 6,1 ммоль/л;
- глюкоза плазмы через 2 часа после еды < 7,8 ммоль/л;
- HbA1c < 6,0%.

В рекомендациях Американской диабетологической ассоциации по ведению сахарного диабета (2017) указывается, что перед планируемой

беременностью уровень HbA1c должен быть как можно ближе к нормальному (<7%).

Перед планированием беременности необходимо тщательное обследование пациентки с целью выявления микро- и макрососудистых поражений и их выраженности, определения функционального состояния внутренних органов, а также класса сахарного диабета по P. White и прогноза беременности. Первый вариант классификации был предложен в 1949 г. и выглядит следующим образом (табл. 89.30).

В последующем классификация P. White неоднократно модифицировалась, в частности были добавлены классы R (пролиферативная ретинопатия), T (трансплантация почки, сердца), G (отягощенный акушерский анамнез), было произведено подразделение классов B, C, D на подклассы в зависимости от возраста начала диабета и его длительности.

В 1980 г. опубликована финальная версия классификации сахарного диабета при беременности P. White:

Гестационный сахарный диабет:

Класс A1: эугликемия достигается только диетой.

Класс A2: эугликемия не достигается только диетой, необходим инсулин.

Прегестационный сахарный диабет:

Класс A: нуждается только в диете, любая продолжительность СД или начало диабета в любом возрасте.

Класс B: начало СД в возрасте 20 лет или старше и продолжительность СД больше 10 лет.

Класс C: начало СД в возрасте 10-19 лет или длительность СД 10-19 лет.

Класс D: начало СД в возрасте моложе 10 лет, длительность СД более 20 лет, ретинопатия непролиферирующая, артериальная гипертензия (без преэклампсии).

Класс R: пролиферирующая ретинопатия или кровоизлияние в стекловидное тело.

Класс F: нефропатия с выделением белка с мочой более 500 мг в сутки.

Класс RF: наличие критериев классов R и F.

Класс H: клинически выраженная ИБС.

Класс T: трансплантация почек.

При наличии микро- и макроангиопатий, а также класса G, H, T прогноз беременности хуже, вероятность рождения жизнеспособного ребенка меньше.

Удачная модификация классификации диабета беременных P. White предложена в Республике Беларусь (Е. А. Холодова и соавт., 2002). Эта модификация освещает также и основные лечебные мероприятия в зависимости от класса сахарного диабета при беременности (табл. 89.31).

В периоде планирования беременности необходимо выполнять следующие мероприятия:

- проходить обучение в «школе диабета» с акцентом на изучение темы «Сахарный диабет и беременность»;
- информировать пациентку о возможных рисках для матери и плода;
- добиться идеальной компенсации сахарного диабета (показатели компенсации приведены выше) не позже чем за 3–4 месяца до зачатия и поддерживать ее;
- обеспечить контроль АД; согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (Москва, 2017, под ред. И. И. Дедова), АД должно быть не более 130/80 мм рт. ст., при этом ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II должны быть отменены до прекращения применения контрацептивов;
- провести детальное обследование по поводу ретинопатии, нефропатии, нейропатии (в том числе

Таблица 89.30. Классы сахарного диабета беременных и вероятность рождения жизнеспособного ребенка в зависимости от длительности и осложнений сахарного диабета матери (P. White, 1949)

Класс сахарного диабета	Вероятность рождения жизнеспособного ребенка
A. Нарушение толерантности к глюкозе и отсутствие осложнений	100
B. Длительность СД менее 10 лет, возник в возрасте старше 20 лет, сосудистых осложнений нет	67
C. Длительность СД от 10 до 19 лет, возник в 10–19 лет, сосудистых осложнений нет	48
D. Длительность СД более 20 лет, возник до 10 лет, ретинопатия или ангиопатия нижних конечностей	32
E. Кальцификация сосудов малого таза	13
F. Нефропатия	3

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 89.31. Классификация диабета беременных (P. White, 1978 г., в модификации для РБ)

Класс	Длительность СД	Возраст манифестации СД	Сосудистые осложнения	Лечение
A1 (СД 2 типа)	Любая	Любой	Отсутствуют	Рациональная диета
A2 (СД 1 типа)	Любая	Любой	Отсутствуют	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный)
B	Менее 10 лет	Более 20 лет	Отсутствуют	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный)
C	10–19 лет	10–19 лет	Отсутствуют	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный)
D	Более 20 лет	Менее 10 лет	Непролиферативная ретинопатия, артериальная гипертензия	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный) Лазеркоагуляция (локальная, фокальная)
F	Любая	Любой	Нефропатия III-IV ст. (протеинурия более 500 мг/сут.	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный) Гипотензивная терапия
R	Любая	Любой	Пролиферативная ретинопатия, кровоизлияние в стекловидное тело	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный) Лазеркоагуляция (фокальная, панретинальная) Криокоагуляция Витрэктомия
FR	Любая	Любой	Нефропатия и пролиферативная ретинопатия	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный) Гипотензивная терапия Лазеркоагуляция (фокальная, панретинальная) Криокоагуляция Витрэктомия
N	Любая	Любой	ИБС	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный) Антагонисты кальция Сердечные гликозиды
G	Любая	Любой	Отягощенный акушерский анамнез	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный) Коррекция акушерской патологии
T	Любая	Любой	Трансплантация сердца, почки	Интенсивный режим инсулинотерапии (базис-болюсный) Симптоматическая терапия

вегетативной), определить степень выраженности этих осложнений и провести их лечение;
- категорически отказаться от курения и употребления алкоголя;
- оценить состояние тиреоидной системы (определить содержание в крови тиреотропного гормона, свободного тироксина Т4, антител к тиреоидной пероксидазе), при необходимости провести соответствующее лечение, кроме того назначить прием иодида калия 250 мкг в день при отсутствии противопоказаний;
- назначить ежедневный прием фолиевой кислоты в количестве 500 мкг в сутки, прием фолиевой кислоты и йодида калия продолжается и далее, при наступлении беременности.

Пациентка, страдающая сахарным диабетом и планирующая беременность, должна быть проинформирована о возможных рисках для нее самой, а также для плода и новорожденного.

Риски для беременной женщины с прегестационным сахарным диабетом

1. Во время беременности возможно ухудшение течения сахарного диабета, его декомпенсация, кетоацидоз, возможны также частые гипогликемии. Следует отметить, что гипогликемические реакции у беременных женщин с сахарным диабетом чаще развиваются в 1 триместре и обычно наблюдаются натощак или в связи с длительными перерывами в приеме пищи. Принято считать, что гипогликемии обусловлены прежде всего активным потреблением глюкозы фетоплацентарным комплексом. Может иметь также значение плохой аппетит и тошнота, рвота в случае развития токсикоза беременных.
2. Прогрессирование сосудистых поражений — к сожалению, может иметь место при беременности у пациенток с сахарным диабетом, особенно при лабильном течении и плохой компенсации сахарного диабета. Вместе с тем и сама беременность может оказать неблагоприятное влияние на течение ретинопатии и нефропатии. При выраженной пролиферативной ретинопатии беременность не рекомендуется в связи с высоким риском утраты зрения в процессе беременности и в родах. Пациентка должна наблюдаться офтальмологом с офтальмоскопией не реже 1 раза в триместр, следует своевременно решать вопрос о необходимости лазерной фотокоагуляции сетчатки.
 Может наблюдаться прогрессирование диабетической нефропатии, особенно выраженных ее стадий и при неудовлетворительной компенсации сахарного диабета.
 Наличие артериальной гипертензии у беременной с сахарным диабетом является отягощающим фактором и способствует развитию преэклампсии и эклампсии. На этапе предгравидарной подготовки необходимо тщательно мониторировать функцию почек и артериальное давление. Нефропатия с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин, суточной протеинурией > 2 г, уровнем креатинина в крови более 120 мкмоль/л и стойкой артериальной гипертензией является противопоказанием к беременности.
3. Увеличение риска урогенитальной инфекции, что может быть обусловлено глюкозурией, изменениями в системе иммунитета, существованием инфекции мочевыводящих путей до беременности. Во время беременности возможно развитие пиелонефрита в среднем у 5—6% пациенток, обострение хронического пиелонефрита, достаточно часто наблюдается бессимптомная бактериурия. Следует подчеркнуть, что инфекция мочевыводящих путей может способствовать декомпенсации сахарного диабета и прогрессированию диабетической нефропатии, стабилизации артериальной гипертензии.
4. Чаще могут наблюдаться и тяжелее протекать гестозы первой и второй половины беременности; они могут вызывать декомпенсацию диабета.
5. Возможно развитие многоводия, оно выявляется у 20—60% женщин, страдающих сахарным диабетом. Многоводие утяжеляет течение беременности, способствует развитию преждевременных родов, нарушению родовой деятельности, повышению смертности плода. Многоводие обусловлено гиперпродукцией околоплодной жидкости амнионом в ответ на прохождение через плаценту больших количеств глюкозы. Многоводие нарушает гормональную функцию плаценты, маточно-плацентарное кровообращение, повышает давление на плаценту, что приводит к нарушению доставки кислорода и необходимых питательных веществ к плоду и нарушает его жизнедеятельность.
6. У беременных, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в 2,5—3 раза выше риск нарушения функции щитовидной железы (по сравнению с беременными без сахарного диабета) в течение беременности и в послеродовом периоде. Во время беременности очень важно проводить исследование функции щитовидной железы.
7. Возможно увеличение частоты послеродовых осложнений, в том числе со стороны легких, мочевыводящих путей.
8. Риск самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках, как правило, при неудовлетворительной компенсации сахарного диабета с гипергликемией и кетоацидозом.

Риски для плода и новорожденного, обусловленные сахарным диабетом у матери

1. Врожденные аномалии развития плода, как правило, обусловлены отсутствием компенсации сахарного диабета как перед зачатием, так и во время беременности, особенно в ранние сроки, до 8 недели. Согласно данным Janz N. K. и соавт. (1995), аномалии развития плода у беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, в 2—4 раза выше по сравнению с частотой у беременных женщин, не болеющих сахарным диабетом. Возможны аномалии развития нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой, костно-мышечной системы. Чем выше

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

уровень HbA1c, тем выше вероятность развития аномалий плода. При уровне HbA1c>8% зачатие не рекомендуется и следует отсрочить планируемую беременность до наступления полной компенсации углеводного обмена.

2. Задержка внутриутробного развития плода может быть обусловлена плацентарной недостаточностью, которая особенно часто развивается у пациенток с выраженными диабетическими микроангиопатиями.
3. Развитие диабетической фетопатии. Диабетическая фетопатия чаще наблюдается при неудовлетворительной компенсации сахарного диабета во время беременности и обусловлена нарушением гормонального статуса плода в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией.

Диабетическая фетопатия имеет следующие проявления.

Ребенок рождается с большой массой тела: 4000 г и более. Кроме того, у части таких детей определяется увеличение почек и поджелудочной железы. Макросомия плода обусловлена избыточным поступлением глюкозы через плаценту в организм плода, развитием у плода гиперинсулинизма, при котором повышается липогенез, задерживается жидкость, увеличивается масса тела. Имеет также значение анаболическое влияние инсулина и плацентарного лактогена и повышенный синтез гликогена, который является гидрофильным, способствует задержке жидкости.

Дети с диабетической фетопатией отечные, малоактивные, с избыточным отложением подкожного жира, цианотичные, с круглым лицом, широкими плечами, небольшой головой и многочисленными кровоизлияниями на коже. Эти дети слабо сосут грудь, плохо прибавляют в весе, часто болеют респираторными заболеваниями (пневмонии, ателектазы легких, нарушения дыхания — тахипноэ, апноэ). Причиной респираторных заболеваний является недостаточная выработка сурфактанта, обладающего антиателектатической функцией. Это обусловлено тем, что под влиянием гиперинсулинизма блокируется стимулирующее влияние кортизола на ферменты, участвующие в синтезе сурфактанта из лецитина. Имеет также значение и ферментативная недостаточность надпочечников и снижение синтеза кортизола.

Недостаточность функции надпочечников при диабетической фетопатии обусловливает плохую адаптацию новорожденных к внешней среде и выраженную предрасположенность к инфекционно-воспалительным заболеваниям.

Диабетическая фетопатия нередко сочетается с аномалиями развития: врожденными пороками нервной системы, сердца, конечностей, позвоночника, мочевыводящих путей и др. У 15% детей имеется желтуха, у 6% — гипокальциемия, у 12% наблюдается выраженная гипогликемия при рождении (в связи с гиперинсулинизмом).

Макросомия плода затрудняет прохождение плода по родовым путям, может обусловить родовые травмы матери и плода и в наиболее тяжелых случаях даже гибель плода. Нередко приходится прибегать к операции кесарева сечения.

Перинатальная смертность плода (до родов, во время и после родов) при сахарном диабете составляет 8–35%. Она обусловлена респираторным дистресс-синдромом, множественными пороками развития плода, многоводием, токсическим влиянием на нервную системы плода кетоновых тел, проникающих через плаценту при наличии кетоацидоза у матери; гипогликемией плода при рождении; патологией родов при рождении крупного плода.

Ведение беременности на фоне сахарного диабета

Обеспечение целевой гликемии и самоконтроль гликемии во время беременности

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (Москва, 2017), целевые показатели гликемии во время беременности следующие:

- глюкоза плазмы крови натощак, перед едой, перед сном и в 3 часа ночи — 3,9–5,1 ммоль/л;
- глюкоза плазмы крови через 1 час после еды < 7,0 ммоль/л;
- уровень HbA1c≤6,0%.

Самоконтроль гликемии проводится ежедневно до 7–8 раз (натощак, перед едой, через 1 час после еды, перед сном, желательно также в 3 часа ночи).

Уровень HbA1c определяется каждые 4–6 недель, при компенсированном диабете во время беременности он должен быть ≤6,0%.

Самоконтроль кетонурии необходимо проводить ежедневно, особенно важно в утренней порции мочи в связи с возможным развитием «голодного» кетоза, в частности при гестозе.

При развитии у беременной инфекционно-воспалительных заболеваний самоконтроль гликемии и кетонурии может проводиться чаще, особенно при гликемии выше 10 ммоль/л.

Контроль кетонурии очень важен также после 28–30 недель беременности в связи с повышением потребности в инсулине и возрастанием риска кетоацидоза.

Лечебное питание

Питание беременной женщины на фоне сахарного диабета должно быть полноценным, сбалансированным и достаточно калорийным для обеспечения всех потребностей матери и развивающегося плода.

Обычно средний суточный калораж рациона беременной с нормальной массой тела составляет около 30 ккал/кг в 1 триместре и 35 ккал/кг во 2 и 3 триместрах. И. Ю. Демидова и Н. Ю. Арбатская (2013) указывают, что необходимое суточное количество калорий в рационе беременной зависит от исходной массы тела женщины до зачатия и составляет при индексе массы тела (кг/рост, м^2) <18 – 36-40 ккал/кг, 18-24 – 30 ккал/кг, 25-30 – 25 ккал/кг, 30-40 – 18-12 ккал/кг.

Количество углеводов в рационе беременной должно составлять около 55–60% с обязательным включением продуктов с высоким содержанием клетчатки (овсяная, гречневая каши, хлеб грубого помола, ржаной с отрубями, овощи), исключаются легко всасывающиеся углеводы и продукты с высоким гликемическим индексом во избежание постпрандиальной гипергликемии. Количество белков в рационе беременной составляет 25–20% (около 1,5 г/кг) и жиров до 20%.

Количество углеводосодержащей пищи рассчитывается в хлебных единицах (ХЕ), которые распределяются в течение суток с учетом схемы инсулинотерапии.

Питание пациентки частое, дробное, 5–7 раз в сутки, без больших перерывов.

Суточный калораж рациона можно распределить приблизительно следующим образом:

- 1-й завтрак (8.00) — 10%,
- 2-й завтрак (10.30) — 5%,
- обед (13–13.30) — 30%,
- полдник (16.00) — 10%,
- ужин (18–18.30) — 30%,
- 2-й ужин (около 21.00) — 10%,
- небольшой прием пищи перед сном (23.00) — 5%.

В норме прибавка в весе составляет до 10–12 кг за время беременности.

Необходимо предусмотреть ежедневный прием йодида калия 250 мкг в сутки, железа — около 100 мг в сутки, кальция — 0,5–1,0 г в сутки, фолиевой кислоты 500 мкг в сутки. Указанные вещества можно принимать в виде лекарственных препаратов или в виде сбалансированных комплексов поливитаминов и микроэлементов для беременных.

Физические нагрузки

Физические нагрузки полезны для беременной женщины, страдающей сахарным диабетом. Можно рекомендовать ежедневные прогулки, особенно после еды, с целью уменьшения постпрандиальной гипергликемии. Полезна 30-минутная ежедневная физическая тренировка в пределах физических упражнений, рекомендованных для беременных женщин с ограничением нагрузок на мышцы брюшного пресса. Перед физической нагрузкой необходимо проверить гликемию и при низких показателях принять углеводы с целью профилактики гипогликемии.

Инсулинотерапия.

Беременность при сахарном диабете должна вестись на инсулинотерапии, при этом используются только генно-инженерные человеческие инсулины и аналоги инсулина человека ультракороткого и длительного действия.

Лечение инсулином проводится в базисно-болюсном режиме (см. главу «Лечение сахарного диабета 1 типа»). Инсулин короткого действия вводится перед завтраком, обедом и ужином, а в 21–22 часа вводится инсулин средней продолжительности для стабилизации гликемии в ночные часы. Возможно использование ультракоротких аналогов инсулина, так как они обеспечивают оптимальный контроль постпрандиальной гликемии в связи с быстрым началом действия.

В I триместре суточная потребность в инсулине составляет в среднем около ≥0,7 ЕД/кг массы тела, во II триместре беременности ≈ 0,8 ЕД/кг массы тела, в III триместре ≈0,9–1,0 ЕД/кг массы тела.

Распределение доз инсулина короткого и продленного действия чаще всего такое: 50% суточной дозы всего инсулина приходится на пролонгированный инсулин, 50% — на инсулин короткого действия или ультракороткие аналоги инсулина. Однако следует отметить, что соотношение инсулина короткого и продленного действия в суточной дозе может колебаться от 3 : 1 до 4 : 1 в зависимости от колебаний гликемии в течение суток. У многих пациенток суточная потребность в инсулине в дневные часы составляет 2/3 суточной дозы, в ночное время — оставшаяся 1/3. В большинстве случаев врачи-эндокринологи распределяют суточную дозу инсулина именно так: 2/3 суточной дозы днем (распределив ее на инъекции перед завтраком, обедом и ужином) и 1/3 дозы — перед сном.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

В последние годы для обеспечения наиболее оптимального гликемического контроля у беременных женщин на фоне сахарного диабета рекомендуют использование инсулиновых помп для непрерывного введения инсулина (см. главу «Лечение сахарного диабета 1 типа»).

Возможные показания к госпитализации беременной женщины с сахарным диабетом

Целесообразна госпитализация в раннем сроке беременности для решения вопроса о возможности сохранения беременности и уточнения тактики инсулинотерапии, а также в сроке 35–36 недель для коррекции имеющихся акушерских и диабетических осложнений, выбора срока и метода родоразрешения.

Регулярное наблюдение гинеколога и эндокринолога

До 34 недели беременности осмотр пациентки указанными специалистами производится каждые 2 недели, после 34-й недели — еженедельно.

Осмотр офтальмолога

Осмотр офтальмолога с исследованием глазного дна производится 1 раз в триместр. При констатации ухудшения препролиферативной и развитии пролиферативной ретинопатии прозводится лазерная коагуляция.

Оценка антенатального состояния плода

Оценка антенатального состояния плода производится с помощью ультразвукового метода исследования в следующие сроки: 10–11 недель — для определения жизнеспособности плода; 18 недель — для выявления пороков развития плода; в 24, 32, 36 недель — контроль роста плода.

Тактика родоразрешения беременной с сахарным диабетом

Целесобрана госпитализация пациентки в родильный дом за 1–2 недели до предполагаемого срока родов. Возможна и более ранняя госпитализация при выявлении осложнений беременности.

Время и способ родоразрешения определяются врачом акушером-гинекологом. В настоящее время общепринята точка зрения об оптимальном сроке родов 38–40 недель. Оптимальный метод родоразрешения — роды через естественные родовые пути с ежечасным контролем гликемии во время и после родов.

Показания к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения:

- нарушение жизнедеятельности плода, угроза его гибели;
- кровотечение, обусловленное отслойкой или предлежанием плаценты;
- прогрессирование диабетической ретинопатии с повторными свежими и особенно выраженными кровоизлияниями;
- нарастание нарушения функции почек;
- тазовое предлежание плода.

Операция кесарева сечения может обсуждаться также при уверенном диагнозе макросомии плода, в частности, когда предполагается, что вес плода превышает 4500 г. Однако следует отметить, что точная оценка веса плода до родов очень трудна и далеко не всегда точна. Необходимо подчеркнуть, что окончательное решение о необходимости операции кесарева сечения принимает акушер-гинеколог.

В день родов утром пациентке вводится подкожно 6–8 ЕД инсулина короткого действия и дается завтрак с достаточным количеством углеводов (рисовая каша, хлеб, фруктовый сок).

Во время родов рекомендуется вводить 5% раствор глюкозы с инсулином под контролем гликемии, которая определяется ежечасно. Уровень гликемии следует поддерживать в пределах 6–8 ммоль/л.

Таблица 89.32. Скорость введения 5% раствора глюкозы и инсулина во время родов

Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л	Инфузия по 500 мл	Инсулин актрапид в 500 мл глюкозы	Скорость вливания, капли в 1 мин	Инсулин актрапид, подкожно, каждые 6 часов
До 2,0	5% глюкоза	Не добавляется	84	Не вводится
2,0–3,9	То же	То же	28	То же
4,0–7,9	То же	6 ЕД	28	То же
8,0–11,9	То же	6 ЕД	28	6 ЕД
12,0–15,9	То же	6 ЕД	28	10 ЕД

Т. В. Мохорт, Е. А. Холодова, З. В. Заборовская (2011) рекомендуют следующую схему введения 5% раствора глюкозы и инсулина во время родов (табл. 89.32).

И. Ю. Демидова, Н. Ю. Арбатская (2013) предлагают проводить инсулинотерапию во время родов следующим образом.

Целевая гликемия поддерживается в пределах 3,9 ммоль/л — 7,0 ммоль/л.

При гликемии <3,9 ммоль/л для предупреждения гипогликемии вводится внутривенно капельно 10% глюкоза со скоростью 80–100 мл/час (2,5 мг/кг/мин). При гликемии <3,3 ммоль/л скорость инфузии глюкозы в последующий час увеличивается в два раза.

При гликемии ≥7,0 ммоль/л вводится внутривенно инсулин короткого действия в дозе 2–4 ЕД/ч до достижения гликемии ≥3,9 ммоль/л, но меньше 7 ммоль/л. Во время потуг инсулин обычно отменяется в связи с опасностью гипогликемии.

Инсулинотерапия в послеродовом периоде

В послеродовом периоде потребность в инсулинотерапии значительно снижается. У некоторых пациенток в течение 24–48 часов после родов инсулинотерапия может даже не понадобиться. Контроль гликемии. В послеродовом периоде суточная доза инсулина обычно составляет около 0,5 ЕД/кг массы тела в сутки. Инсулинотерапия обычно возобновляется при уровне гликемии натощак >5,5 ммоль/л или через 2 часа после еды >8 ммоль/л.

При хорошем состоянии ребенка и матери новорожденного доставляют к матери для кормления через 24 часа.

С первого дня жизни ребенок получает 10% раствор глюкозы через каждые 2–3 часа и грудное молоко 60 мг/кг массы (первые 48 часов — через 2 часа, с 3-х суток — через 3 часа) (Т. В. Мохорт, Е. А. Холодова, З. В. Заборовская, 2011).

Гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета (Российский консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», 2012).

Частота гестационного сахарного диабета составляет в среднем около 7% среди всех беременных (Lepolla A. и соавт., 2009; M. Hod, 2006).

Основными патогенетическими факторами гестационного сахарного диабета являются свойственные беременности гормональные и метаболические сдвиги (они описаны выше) и связанное с ними нарушение толерантности к глюкозе, а также нарушение (снижение) пика секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, развитие инсулинорезистентности.

Проблема гестационного сахарного диабета является весьма актуальной в связи с возможными акушерскими и перинатальными осложнениями (их риск возрастает при гестационном сахарном диабете), негативным влиянием на плод и риском развития манифестного диабета у женщин в отдаленном послеродовом периоде (прежде всего СД 2 типа, реже — СД 1 типа).

Частота осложнений беременности и патология со стороны новорожденных при гестационном сахарном диабете может достигать 80% (Ф. Ф. Бурумкова, В. В. Петрухин, 2012).

Возможны следующие акушерские осложнения у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом:

- угроза прерывания беременности и преждевременных родов;
- гестоз, причем нередко тяжело протекающий;
- склонность к кетоацидозу;
- повышенная частота операции кесарева сечения, операционных и послеоперационных осложнений.

По данным A. Batallan и соавт. (2002), частота кесарева сечения у беременных с гестационным сахарным диабетом составляет 28,8–46,6%, основными причинами этой операции являются крупные размеры плода, несоответствие между тазом женщины и предлежащей частью плода, клинически узкий таз, слабость родовой деятельности, дистоция плечиков и острая гипоксия плода.

При наличии гестационного сахарного диабета имеются определенные риски для плода и новорожденного:

- макросомия;
- риск родовой травмы в связи с большой массой плода;
- преходящие неонатальные нарушения (гипербилирубинемия, гипокальциемия, послеродовая гипогликемия);
- респираторный дистресс-синдром в связи с несозреванием легочного сурфактанта;
- риск развития в последующем подростковом периоде ожирения, нарушений толерантности к глюкозе, затем сахарного диабета 2 типа.

В настоящее время определены следующие наиболее значимые факторы риска развития гестационного сахарного диабета (З. В. Забаровская, 2010):

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- возраст старше 30 лет;
- ИМТ более 25 (кг/м²) в молодом возрасте;
- сахарный диабет у родственников I и II степени родства;
- гестационный сахарный диабет в анамнезе;
- глюкозурия в I триместре беременности или в анамнезе;
- рождение детей с массой тела более 4000 г или менее 2500 г;
- мертворождения в анамнезе;
- многоводие во время настоящей беременности или в анамнезе;
- рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе;
- ранняя неонатальная смерть в анамнезе;
- родовой травматизм с сопутствующими неврологическими расстройствами в неонатальном периоде в анамнезе;
- патологическая прибавка массы тела по триместрам;
- невынашивание беременности (2 и более самопроизвольных аборта в I или II триместре беременности);
- искусственные аборты в анамнезе;
- ранний или поздний гестоз.

В зависимости от количества имеющихся факторов риска развития гестационного сахарного диабета выделяют следующие группы:

- группа низкого класса риска (факторы риска отсутствуют);
- группа умеренного класса риска (наличие 1 или 2 факторов риска);
- группа высокого класса риска (наличие более 2 факторов риска).

В табл. 89.33 представлены пороговые значения глюкозы венозной плазмы, выше которых диагностируется гестационный сахарный диабет или манифестный впервые выявленный сахарный диабет во время беременности [в соответствии с Российским консенсусом «Гестационный сахарный диабет» (2012) и «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов (2017)].

Таким образом, диагноз гестационного сахарного диабета устанавливается при наличии уровня глюкозы в венозной плазме натощак ≥5,1 ммоль/л, но <7,0 ммоль/л, или при проведении глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы при наличии уровня глюкозы венозной плазмы ≥10,0 ммоль/л через 1 час после приема глюкозы или ≥8,5 ммоль/л — через 2 часа. Если глюкоза венозной плазмы натощак превышает ≥5,1 ммоль/л (но меньше 7,0 ммоль/л), проводить глюкозотолерантный тест не надо.

В Российском консенсусе «Гестационный сахарный диабет» (2012) предлагается проводить диагностику гестационного сахарного диабета в 2 фазы.

1 фаза проводится при первом обращении беременной к врачу.

Всем беременным женщинам на сроке до 24 недель проводится одно из следующих исследований:

- определение уровня глюкозы в венозной плазме натощак;
- определение HbA1c сертифицированным методом;
- определение глюкозы в венозной плазме крови в любое время дня вне зависимости от еды.

Если результат исследования соответствует манифестному сахарному диабету, впервые выявленному, пациентка передается эндокринологу, проводится соответствующее лечение. Кроме того, в ближайшие сроки следует провести уточнение типа сахарного диабета: 1 или 2 тип.

Если уровень HbA1c <6,5% или случайно определенный уровень глюкозы венозной плазмы <11,1 ммоль/л, следует произвести определение глюкозы венозной плазмы натощак. При уровне глюкозы венозной плазмы натощак ≥5,1 ммоль/л

Таблица 89.33. Пороговые значения глюкозы плазмы венозной крови для диагностики гестационного сахарного диабета и впервые выявленного манифестного сахарного диабета во время беременности

Гестационный сахарный диабет, при первичном обращении	
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥5,1, но <7,0 ммоль/л
Гестационный сахарный диабет, пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы	
Глюкоза венозной плазмы	
Через 1 час	≥10 ммоль/л
Через 2 часа	≥8,5, но < 11,1 ммоль/л
Манифестный впервые выявленный сахарный диабет у беременных	
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥7 ммоль/л
HbA1c	≥6,5%
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и еды при наличии симптомов гипергликемии	≥11,1 ммоль/л

и <7,0 ммоль/л всем беременным, имеющим высокий риск развития гестационного сахарного диабета, проводится пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы.

2 фаза — проводится на 24—28 неделе беременности.

Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24 и 28 неделями беременности проводится пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы с соответствующей интерпретацией согласно приведенным выше критериям.

Основные принципы лечения гестационного сахарного диабета

Главная цель лечения гестационного сахарного диабета — предупреждение возможных рисков для матери и плода, что возможно при постоянном обеспечении целевых уровней гликемии.

В Российском консенсусе «Гестационный сахарный диабет» (2012) приводятся следующие целевые показатели самоконтроля при гестационном сахарном диабете:

- глюкоза плазмы венозной крови натощак <5,1 ммоль/л, перед едой <5,1 ммоль/л, перед сном <5,1 ммоль/л, в 3.00 — <5,1 ммоль/л, через 1 час после еды <7,5 ммоль/л;
- гипогликемии отсутствуют;
- кетоновые тела в моче отсутствуют;
- АД<130/80 мм рт. ст.

Кроме того, самоконтроль включает определение шевелений плода, массы тела, ведение пищевого дневника.

Пациентки, находящиеся только на диетотерапии, проводят определение гликемии не менее 4 раз в день (натощак и через 1 час после основных приемов пищи). Пациентки, получающие инсулинотерапию, кроме того, должны контролировать гликемию также перед едой, перед сном и в 3 часа ночи.

Основные методы лечения гестационного сахарного диабета: диетотерапия, режим физической активности, инсулинотерапия. По сути, диетотерапия при гестационном диабете соответствует таковой при беременности на фоне сахарного диабета (см. выше). Суточная калорийность (энергетическая ценность) рациона зависит от индекса массы тела (см. выше).

Режим физической активности чрезвычайно важен при гестационном сахарном диабете, так как способствует достижению целевых уровней гликемии, но физическая нагрузка должна быть индивидуализированной и контролируемой. Полезны прогулки, пешая ходьба, утренняя гимнастика, плавание в бассейне. Следует избегать большой нагрузки на брюшной пресс и упражнений, вызывающих повышение АД.

Инсулинотерапия. Около 30—50% беременных с гестационным сахарным диабетом нуждаются в инсулинотерапии.

Согласно Российскому консенсусу «Гестационный сахарный диабет» (2012), показаниями к инсулинотерапии при гестационном сахарном диабете являются:

- невозможность достижения целевых уровней гликемии на фоне диеты в течение 2 недель наблюдения (т. е. гликемия венозной плазмы более 5,1 ммоль/л утром натощак и более 7,0 ммоль/л через 1 час после приема пищи более 2 раз);
- наличие признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ (диабетическая фетопатия — косвенный признак хронической гипергликемии).

Пероральные антигипогликемические препараты при беременности противопоказаны.

Инсулинотерапия проводится только генно-инженерными человеческими инсулинами или ультракороткими аналогами инсулина. В 2012 г. разрешено применение при беременности аналога продленного человеческого инсулина детемира (левемира).

У пациенток с гипергликемией натощак и после еды начальная суточная доза обычно составляет 0,4 ЕД/кг/сут. 1/3 суточной дозы обеспечивается введением инсулина продленного действия, а 2/3 — инсулином короткого или ультракороткого действия. Обычно инсулин вводится в режиме базисно-болюсной терапии: инсулин короткого или ультракороткого действия распределяется на введение перед завтраком, обедом, ужином, продленный инсулин вводится перед сном — в 22 часа.

Средняя суточная доза инсулина у женщин с ожирением в некоторых случаях может достигать даже 0,8—1,0 ЕД/кг/сут.

Беременным с гипергликемией преимущественно натощак и нормогликемией в течение дня можно попытаться проводить инсулинотерапию лишь инсулином продленного действия, который вводится перед сном в 22 часа. С целью профилактики ночной гипогликемии целесообразно определять гликемию в 3 часа ночи, целевая гликемия ночью колеблется в пределах 4,0—5,0 ммоль/л.

Если с помощью УЗИ выявляется диабетическая фетопатия, то даже при наличии целевой гликемии на фоне диетотерапии назначается инсулинотерапия, обычно с использованием ма-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лых доз 3–4 ЕД ультракороткого действия перед основными приемами пищи с тем, чтобы достичь постпрандиальной гипергликемии через 1 час <6,7 ммоль/л.

Пациенткам с гестационным диабетом, которые на протяжении всей беременности имели целевые уровни гликемии, находясь лишь на одной диете, контроль гликемии в родах не обязателен или осуществляется не часто.

Сроки родоразрешения, способ родоразрешения, показания к кесареву сечению при гестационом диабете такие же, как при прегестационом диабете (см. выше).

Ведение родов у женщин с гестационным диабетом, которые лечатся инсулином, аналогично ведению родов при прегестационном диабете. Кормление грудью ребенка не противопоказано, но при отсутствии целевых показателей гликемии необходима инсулинотерапия, так как пероральные антигипергликемические препараты в периоде лактации противопоказаны.

Послеродовое наблюдение женщин с гестационным сахарным диабетом

Согласно Российскому консенсусу «Гестационный сахарный диабет» (2012) и «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (Москва, 2017) тактика послеродового ведения гестационного сахарного диабета заключается в следующем:

- после родов отменяется инсулинотерапия. У большинства женщин с гестационным сахарным диабетом гликемия нормализуется в течение 2–3 суток;
- в течение первых 3 суток после родов производится определение уровня глюкозы венозной плазмы с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена. Если результаты исследований гликемии соответствуют критериям манифестного сахарного диабета, устанавливается этот диагноз и уточняется его тип;
- через 6–12 недель после родов всем женщинам с уровнем гликемии натощак ≥7 ммоль/л проводится пероральный глюкозотолерантный тест с 75 глюкозы (исследование глюкозы венозной плазмы натощак и через 2 часа после нагрузки) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена (норма, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, сахарный диабет);
- при нормальных результатах перорального глюкозотолерантного теста повторно проводится тест через 3 года, а при нарушенной толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак — через 6 месяцев;
- пациентки должны вести здоровый образ жизни, придерживаться диеты, направленной на нормализацию массы тела, быть физически активными и наблюдаться пожизненно с целью своевременной диагностики СД;
- следует помнить, что перенесенный гестационный диабет увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа;
- последующая беременность обязательно должна быть планируемой, так как вероятность развития гестационного сахарного диабета при повторной беременности составляет 30–50%.

Необходимо информировать педиатров и подростковых врачей об обязательном контроле веса и гликемии у детей, которые родились от матерей, перенесших гестационный сахарный диабет. У таких детей велик риск развития ожирения и сахарного диабета 2 типа.

90 Лечение хронических осложнений сахарного диабета

Качество жизни, жизненный прогноз и длительность жизни при сахарном диабете в значительной степени зависят от развития и выраженности «поздних» или хронических осложнений.

Согласно статистическим данным, в мире ежегодно умирает около 4 600 000 больных сахарным диабетом, производится более 1 млн. ампутаций нижних конечностей, более 600 тыс. больных полностью теряют зрение, около 500 тыс. пациентов начинают получать заместительную почечную терапию (2012).

Значимость этой проблемы отражена в определении сахарного диабета ВОЗ (1999): «Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, сердца, кровеносных сосудов».

Поздние хронические) осложнения сахарного диабета подразделяются следующим образом:

I. Микроангиопатии (поражение сосудов мелкого калибра — капилляров, артериол, венул):
- диабетическая нефропатия;
- диабетическая ретинопатия;
- диабетическая микроангиопатия нижних конечностей;
- диабетическая кардиопатия (в ее патогенезе определенную роль играет поражение микроциркуляторного русла миокарда).

II. Макроангиопатии (атеросклеротическое поражение артерий крупного и среднего калибра):
- ишемическая болезнь сердца (атеросклероз коронарных артерий);
- атеросклероз церебральных артерий;
- атеросклероз артерий нижних конечностей и других локализаций.

III. Диабетическая нейропатия.

IV. Синдром диабетической стопы (поражение периферических нервов, мелких и крупных сосудов, кожи, мягких тканей, костей, суставов стопы).

Основные патогенетические факторы диабетической микроангиопатии (обязательно учитываются в лечении различных форм микроангиопатий):

- генетическая предрасположенность;
- наличие хронической гипергликемии, она приводит к следующим неблагоприятным последствиям:

а) повышение активности протеинкиназы С, что приводит к повышению проницаемости капилляров, выходу белков плазмы в экстракапиллярное пространство, а также к нарушению состояния мезангиального матрикса в сосудах;

б) повышение неферментативного гликирования белков (присоединение глюкозы к аминокислоте лизину), в том числе гемоглобина. Продукты реакции гликирования белков необратимо связываются с белками сосудистой стенки (в том числе с коллагеном), что изменяет их свойства и повышает проницаемость сосудов. Продукты гликирования белков взаимодействуют также с рецепторами гладких мышц сосудов и вызывают пролиферацию гладкомышечных и мезангиальных клеток, увеличение матрикса; гликирование гемоглобина также способствует развитию гипоксии тканей, в том числе сосудистой стенки;

в) активация инсулиннезависимого сорбитолового пути метаболизма глюкозы в связи с увеличением активности альдозоредуктазы. В итоге образуется большое количество высокоосмолярного сорбитола, который накапливается в хрусталике, нервных волокнах, стенке сосудов, оказывая на них повреждающее действие. Под влиянием избыточного накопления в стенке сосуда сорбитола возникает гиперосмолярность сосудистой стенки, накопление в ней ионов натрия и воды, развивается отек сосуда, повреждение стенки сосуда, усугубляется гипоксия тканей;

г) развитие аутоиммунных реакций в сосудистой стенке. Гликированные белки стенки сосуда становятся аутоантигенами, взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками, формируются иммунные комплексы, развиваются аутоиммунные реакции в сосудистой стенке с отечностью и повреждением ее. Взаимодействие аутоантигенов с рецепторами макрофагов приводит к синтезу цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1) и

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

способствует пролиферации клеток эндотелия и матрикса сосудистой стенки;

д) дисфункция эндотелия и повышение агрегации тромбоцитов. В норме эндотелий обладает тромборезистентностью и способностью восстанавливать поврежденную сосудистую стенку. Тромборезистентность обусловлена секрецией эндотелием простациклина, который угнетает агрегацию тромбоцитов и оказывает сосудорасширяющее действие. Кроме того, в норме эндотелий регулирует фибринолитическую систему (в эндотелии синтезируется тканевой активатор плазминогена и наряду с печенью вырабатывает антитромбин III). В эндотелии синтезируется также оксид азота, обладающий антиагрегантным и вазодилатирующим действием. При сахарном диабете под влиянием гипергликемии и большого количества свободных радикалов и перекисных соединений (они образуются в связи с активацией перекисного окисления липидов) нарушается продукция эндотелием простациклина, оксида азота, активатора плазминогена. Одновременно увеличивается синтез тромбоксана и эндотелина, которые значительно повышают агрегацию тромбоцитов и обладают сосудосуживающим эффектом. Вследствие дисфункции эндотелия и повышенной агрегации тромбоцитов усугубляются сосудистые поражения и развивается микротромбирование в системе микроциркуляции.

- снижение активности пентозного цикла метаболизма глюкозы — это приводит к снижению синтеза рибозо-5-фосфата, нарушению синтеза белка и способствует развитию дистрофичеких изменений в стенке сосуда;
- гиперпродукция контринсулярных гормонов — наблюдается повышение содержания в крови глюкокортикостероидов, катехоламинов, соматотропина, глюкагона, соматостатина. Указанный гормональный дисбаланс способствует не только гипергликемии, но и развитию дистрофических изменений в сосудистой стенке, отложению в ней гликозаминогликанов, повышению агрегации тромбоцитов, дальнейшей активации перекисного окисления липидов с образованием высокотоксичных перекисей и свободных радикалов;
- повышение активности ренин-ангиотензинальдостероновой системы — стойкое повышение активности этой системы усиливает спазм сосудов, вызывает отек сосудистой стенки, способствует прогрессированию ангиопатий. Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон обусловлена полиурией, потерей натрия, уменьшением объема циркулирующей крови и количества внеклеточной жидкости. Параллельно активируются кининовая и протеолитическая системы, что увеличивает проницаемость сосудов и способствует прогрессированию ангиопатий;
- повреждающее влияние гиперлипидемии на сосуды.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия — специфическое поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего по мере прогрессирования к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной терапии — диализа или трансплантации почек (М. В. Шестакова, 2011).

В 2003—2007 г.г. в РФ проведен скрининг диабетических осложнений и установлено, что распространенность диабетической нефропатии в среднем составляет 40% среди пациентов, страдающих сахарным диабетом. Частота встречаемости диабетической нефропатии зависит от длительности существования и степени компенсации сахарного диабета. При сахарном диабете I типа в первые 3—5 лет заболевания диабетическая нефропатия развивается очень редко, при длительности заболевания до 10 лет выявляется приблизительно у 5—6% пациентов, при существовании сахарного диабета до 20 лет — у 25—30%, при длительности сахарного диабета до 30 лет — у 35—40% (по некоторым данным у 50% пациентов).

При длительности сахарного диабета 2 типа около 5 лет нефропатию можно выявить у 20—25% больных, после 20—25 лет существования сахарного диабета 2 типа нефропатия встречается в 30—50% случаев. В связи с тем, что сахарный диабет 2 типа часто имеет продолжительное время неманифестирующее течение, клинические признаки диабетической нефропатии и ее лабораторные проявления могут выявляться в момент постановки диагноза сахарного диабета.

Неудовлетворительная компенсация сахарного диабета способствует быстрейшему развитию нефропатии и ее прогрессированию.

Основные патогенетическая факторы развития диабетической нефропатии аналогичны изложенным выше факторам развития диабетических микроангиопатий. Особенно важное значение имеют следующие факторы патогенеза диабетической нефропатии:

- повреждающее влияние гипергликемии на почки, включая гликирование почечной ткани и капилляров клубочков;
- гиперлипидемия — она оказывает нефротоксическое действие, повреждает эндотелий базальной мембраны клубочков, увеличивает пролиферацию мезангия и способствует протеинурии;
- внутриклубочковая гипертензия и системная артериальная гипертензия;
- дисфункция эндотелия, в том числе капилляров клубочков (в частности, снижение продукции оксида азота и простациклина, увеличение синтеза эндотелием эндотелина и тромбоксана), что ведет к нарушению микроциркуляции в почках;
- усиление перекисного окисления липидов, образующиеся свободнорадикальные соединения способствуют нарушению внутрипочечной гемодинамики, снижению синтеза гепарансульфата, оказывают нефротоксическое влияние;
- снижение синтеза протеогликанов в почках;
- усиление продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, 6, 8; фактора некроза опухоли-α, значительно повреждающих почки;
- увеличение синтеза фактора роста фибробластов, что способствует развитию соединительной ткани в почках (гломерулосклероза).

Указанные патогенетические факторы учитывают при лечении диабетической нефропатии.

В последние годы большая роль в развитии диабетической нефропатии отводится генетическим факторам, в частности, полиморфизму генов, регулирующих синтез ангиотензинпревращающего фермента, а также полиморфизму генов, обусловливающих пролиферацию мезангиума и кодирующих синтез коллагена.

Основные клинические и лабораторные проявления диабетической нефропатии

Субъективные проявления диабетической нефропатии в начальных стадиях отсутствуют. Они характерны только для клинически выраженной стадии и характеризуются головными болями, снижением зрения (при наличии артериальной гипертензии), жалобами на отечность лица, общую слабость, снижение аппетита, диспепсические явления (при развитии ХПН). Коварство этого осложнения сахарного диабета состоит в том, что оно развивается постепенно и долгое время остается незамеченным, так как на начальных стадиях не вызывает у больных ощущения дискомфорта.

Диабетическая нефропатия в клинически выраженных стадиях проявляется:

- нарастающей протеинурией;
- артериальной гипертензией;
- появлением и постепенным нарастанием отеков в области стоп, иногда бедер, лица;
- нефротическим синдромом (приблизительно у 30% больных с выраженной клинической картиной диабетической нефропатии), характеризующимся большими и стабильными отеками, иногда анасаркой, появлением жидкости в полостях (асцит, гидроторакс, гидроперикард), дислипидемией, массивной протеинурией (больше 3,0 г белка выделяется с мочой за сутки), гипоальбуминемией.

На стадии хронической почечной недостаточности появляются слабость, сонливость, быстрая утомляемость, тошнота, рвота без облегчения состояния, иногда кожный зуд. Возможно развитие «уремического энтероколита» с выраженной диареей. При хронической почечной недостаточности развиваются «уремическая кардиопатия», перикардит (фибринозный или экссудативный), «уремический пульмонит». Для далеко зашедшей хронической почечной недостаточности характерны почечная фиброзная остеодистрофия (или фиброзный остеит, вторичный гиперпаратиреоз) и почечная остеомаляция. Для пациентов с хронической почечной недостаточностью характерны также похудание, атрофия мышц и мышечная слабость, сухость кожи. По мере прогрессирования хронической почечной недостаточности нарастают анемия, креатинемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия.

Наиболее ранним признаком диабетической нефропатии является микроальбуминурия — экскреция альбумина с мочой в пределах 30—299 мг за сутки. Появление микроальбуминурии указывает на то, что в течение ближайших 5—7 лет сформируется клинически выраженная стадия диабетической нефропатии.

Чрезвычайно важно своевременно диагностировать микроальбуминурию и начать уже на этой стадии лечение ингибиторами АПФ. Указанная терапия позволяет устранить микроальбуминурию и предупредить прогрессирование нефропатии. Если диабетическая нефропатия прогрессирует, развивается протеинурия — выделение альбумина с мочой за сутки ≥ 300 мг. У многих больных через 7—10 лет после начала протеинурии развивается терминальная стадия ХПН.

Для своевременного выявления микроальбуминурии используются методы иммунотурбидиметрии, латексной агглютинации, иммуноферментный анализ, диагностические полоски.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Следует подчеркнуть, что чрезвычайно важно выявить диабетическую нефропатию на стадии микроальбуминурии, так как она может быть полностью обратима при правильной и своевременной терапии, в частности, при назначении ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II 1 типа. Развитие стадии протеинурии (экскреция альбумина с мочой за сутки превышает 300 мг) свидетельствует об уже значительном поражении почек и склерозировании не менее половины клубочков. Однако и на этой стадии лечение ингибиторами АПФ может быть эффективно и может уменьшить протеинурию.

В 1983 г. датский ученый С. Е. Mogensen предложил классификацию диабетической нефропатии, получившую широкое распространение.

Как видно из табл. 90.1, S. E. Mogensen выделил доклинические и клинические стадии болезни. Доклинические стадии, особенно 1-я (гиперфункция почек) и 2-я (стадия начальных структурных изменений ткани почек) не распознаются в обычной клинической практике при стандартном обследовании пациента. 3-я стадия (начинающаяся нефропатия) диагностируется на основании выявления микроальбуминурии. Следует еще раз подчеркнуть, что только эти доклинические стадии могут быть обратимы под влиянием рациональной терапии, прежде всего ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Начиная с 4-й стадии диабетической нефропатии патологический процесс в почках уже является необратимым, скорость клубочковой фильтрации снижается приблизительно на 1 мл/мин в месяц.

В табл. 90.2 представлена более подробно клинико-морфологическая характеристика стадий диабетической нефропатии.

Из таблицы видно, что клинически выраженные стадии диабетической нефропатии сопровождаются симптоматикой других хронических осложнений сахарного диабета (ретинопатией, периферической полинейропатией, вегетативной нейропатией, различными формами ишемической болезни сердца).

Для своевременной диагностики доклинических стадий диабетической нейропатии необходимо проводить целенаправленное исследование на наличие микроальбуминурии в следующие сроки:

- у пациентов СД 1 типа при отсутствии протеинурии 1 раз в год спустя 5 лет от начала заболевания (разумеется, можно и раньше);
- с момента установления диагноза сахарного диабета в возрасте от 12 лет не реже 1 раза в год;

Таблица 90.1. Классификация диабетической нефропатии (ДН) (С. Е. Mogensen, 1983)

Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала СД
Доклинические		
1. Гиперфункция почек	- увеличение СКФ (> 140 мл/мин); - гиперперфузия почек (увеличение ПК); - гипертрофия почек; - нормоальбуминурия (<мг/сут)	Дебют сахарного диабета
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	- утолщение базальных мембран капилляров клубочков; - экспансия мезангиума клубочков; - сохраняется гиперфильтрация (увеличена СКФ); - нормоальбуминурия	2–5 лет от начала диабета
3. Начинающаяся нефропатия	- микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут); - СКФ высокая или нормальная; - нестойкое повышение АД	5–15 лет от начала диабета
Клинические		
4. Выраженная нефропатия (клинически явная)	- протеинурия (более 300 мг/сут); - СКФ нормальная или умеренно сниженная; - артериальная гипертензия; - склероз 50–75 % клубочков	10–25 лет от начала диабета
5. Уремия (ХПН)	- снижение СКФ < 10 мл/мин; - артериальная гипертензия; - симптомы интоксикации	> 20 лет от начала СД или 5–7 лет от появления протеинурии

Таблица 90.2. Клинико-морфологическая характеристика стадий диабетической нефропатии

Клинико-лабораторные показатели	Результаты специальных методов исследования	Структура почечной ткани
Стадия гиперфункции почек		
• АД в норме • Общий анализ мочи в норме	• СКФ > 140 мл/мин • Почечный кровоток повышен • Гипертрофия почек • Нормоальбуминурия	• Гипертрофия клубочков • Гипертрофия канальцев
Стадия начальных структурных изменений		
• АД в норме • Ретинопатия у 5 % больных • Общий анализ мочи в норме	• СКФ повышена • Почечный кровоток повышен • Гипертрофия почек • Нормоальбуминурия	• Гипертрофия клубочков и канальцев • Утолщение БМК • Увеличение мезангиального матрикса • Умеренная пролиферация мезангиальных клеток
Стадия начинающейся нефропатии (микроальбуминурия)		
• АД больше нормы на 10–15 % • Ретинопатия у 20–50 % больных • Периферическая полинейропатия у 30–50 % больных • Общий анализ мочи в норме	• СКФ повышена • Почечный ток повышен • Гипертрофия почек • Микроальбуминурия	• Гипертрофия клубочков и канальцев • Утолщение БМК • Увеличение мезангиального матрикса более чем на 20 % объема клубочка
Клинически выраженная стадия (протеинурии)		
• Протеинурия у 100 % больных • Ретинопатия у 100 % больных • Периферическая полинейропатия у 100 % больных • Автономная нейропатия (ортостатизм, энтеропатия) • АД повышено у 80–90 % больных • Гиперлипидемия у 60–80 % больных	• СКФ нормальная или снижена • Почечный кровоток в норме или снижен • Размер почек в норме • Альбуминурия более 300 мг/сут (200 мкг/мин) • Содержание креатинина, мочевины, калия в сыворотке крови в норме	• Утолщение БМК • Увеличение мезангиального матрикса более чем на 37 % от объема клубочка • Склероз 25–50 % клубочков • Артериологиалиноз • Тубулоинтерстициальный фиброз
Стадия почечной недостаточности		
• Протеинурия у 100 % больных • Ретинопатия у 100 % больных • Потеря зрения у 30–40 % больных • Периферическая и автономная полинейропатия у 100 % больных • АД повышено у 90–100 % больных • Дислипидемия у 80–100 % больных • ИБС у 80–100 % больных • Анемия • Ренальная остеодистрофия	• СКФ снижена • Почечный кровоток снижен • Размер почек в норме • Альбуминурия более 300 мг/сут (200 мкг/мин) • Содержание креатинина, мочевины крови повышено • Гиперкалиемия • Гиперфосфатемия • Гипокальциемия	• Склероз более 80–90 % клубочков • Артериологиалиноз • Интерстициальный фиброз

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- при СД 2 типа — 1 раз в год с момента установления сахарного диабета.

В последние годы широкое распространение получил термин «хроническая болезнь почек», предложенный Национальным почечным фондом США в 2002 году.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — любое поражение почек независимо от этиологии, сопровождающееся нарушениями их структуры и (или) функции, продолжающееся в течение 3 месяцев и более, которое может прогрессировать вплоть до развития терминальной почечной недостаточности.

Констатация ХБП не отменяет необходимости установления ее этиологии и нозологии. Начиная с 3-й стадии ХБП целесообразна постановка пациента на учет в центре заместительной почечной терапии.

К хронической болезни почек, разумеется, относится и диабетическая нефропатия. В США, Европе, Российской Федерации принят термин ХБП и разработана ее классификация.

Диагностика хронической болезни почек основана на двух основополагающих принципах: скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и наличии признаков повреждения почек по данным анализа мочи и/или данным визуализирующих методов исследования почек (в частности, ультразвукового метода исследования почек, реже — компьютерной томографии почек, радиоизотопного сканирования почек, радиоизотопной ренографии). Наиболее доступным и широко применяемым из визуальных методов является ультразвуковое исследование почек.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно рассчитывают по формуле Кокрофта-Голта:

$$\text{СКФ [мл/мин]} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела [кг]}}{\text{креатинин плазмы [мкмоль/л]}} \times \text{К},$$

где К — поправочный коэффициент (1,23 для мужчин и 1,05 для женщин).

Истинная СКФ = СКФ, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта, умноженная на 1,73 м^2 и деленная на площадь поверхности тела конкретного человека.

В среднем СКФ у мужчин 97–137 мл/мин, у женщин — 88–128 мл/мин.

При диагностировании диабетической нефропатии необходимо формулировать диагноз в соответствии с классификацией ХБП, указывая ее стадию (С1, С2, С3, С4, С5) и уровень альбуминурии (А1, А2, А3). Стадии ХБП и уровни альбуминурии, согласно KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2013), представлены в табл. 90.3 и 90.4.

В Российской Федерации до недавнего времени применялась следующая классификация диабетической нефропатии: стадия микроальбуминурии, стадия протеинурии с сохраненной азотовыделительной функцией почек, стадия хронической почечной недостаточности. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Российской Ассоциации эндокринологов» (2017) предлагается оформлять диагноз диабетической нефропатии в соответствии с классификацией хронической болезни почек (ХБП) следующим образом.

При выявлении у больного СД поражения почек ставится диагноз ХБП с уточнением ее стадии в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и указывается степень альбуминурии:

- ДН, ХБП С1 (2, 3 или 4) А2;
- ДН, ХБП С1 (2, 3 или 4) А3;
- ДН, ХБП С5 (заместительная почечная терапия).

При выявлении у больного сахарным диабетом снижения скорости клубочковой фильтрации < 60

Таблица 90.3. Классификация хронической болезни почек, разработанная группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек — Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2013)

Стадия	Описание	СКФ мл/мин/1,73 м^2	Дополнительный риск ССО
1	Признаки повреждения почек с нормальной/повышенной СКФ	> 90	Небольшой
2	Повреждение почек с начальным снижением СКФ	60–89	Умеренный
3 А	Умеренное снижение СКФ	45–59	Высокий
3В	Существенное снижение СКФ	30–44	Очень высокий
4	Выраженное снижение СКФ	15–29	Очень высокий
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15/начало ЗПТ	Очень высокий

Таблица 90.4. Оценка альбуминурии и протеинурии KDIGO (2013)

Показатель	Норма или незначительное повышение (A1)	Значительное повышение (A2)	Высокий и очень высокий (A3)**
Альбумин в моче			
Суточная экскреция альбумина (мг/сут)	< 30	30-300	≥ 300
ОАК (мг/г)	< 30	30-300	≥ 300
ОАК (мг/ммоль)	< 3	3-30	≥ 30
Общий белок в моче			
Суточная экскреция белка (мг/сут)	< 150	150-500	≥ 500
ОБК (мг/г)	< 150	150-500	≥ 500
ОБК (мг/ммоль)	< 15	15-50	≥ 50

Примечание: ОАК – отношение альбумин/креатинин; ОБК – отношение белок/креатинин.
** включая нефротический синдром (экскреция альбумина > 2200 мг/сут, отношение альбумин/креатинин > 2200 мг/г или > 220 мг/ммоль.

мл/мин в отсутствие других признаков повреждения почек (микроальбуминурии, протеинурии) ставится диагноз ХБП 3 или 4 ст.

В 2010 г. Научным комитетом Общества почечной патологии (США) была разработана морфологическая классификация диабетической нефропатии с выделением следующих классов:

I класс — утолщение базальной мембраны капилляров клубочков > 395 нм у женщин и > 430 нм у мужчин;

IIA класс — умеренное расширение мезангия без узелкового гломерулосклероза;

IIB класс — выраженное расширение мезангия без узелкового гломерулосклероза;

III класс — морфологические изменения соответствуют картине узелкового гломерулосклероза;

IV класс — морфологическая картина выраженного диабетического гломерулосклероза (склероз более 50% клубочков).

Лечение диабетической нефропатии

Гликемический контроль

В настоящее время общепризнанной является точка зрения, согласно которой оптимальная компенсация углеводного обмена снижает риск развития и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета, в том числе диабетической нефропатии. Это убедительно доказано как для сахарного диабета 1 типа (исследование Diabetes Control Complication Trial — N. Engl. J. Med. 1993; 329 : 977–986), так и для сахарного диабета 2 типа (исследование United Kingdom Prospective Diabetes Study — UKPDS Lancet 1998; 352 : 837–853).

В исследованиях ACCORD (Action to Control Cardiovascular risk in Diabetes) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) показано, что достижение и поддержание уровня HbA1c менее 7% обеспечивает снижение риска развития микрососудистых поражений. Вместе с тем, как было установлено в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular risk in Diabetes), достижение и поддержание уровня HbA1c < 6% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в связи с увеличением частоты гипогликемий, которые, как известно, предрасполагают к развитию жизнеопасных желудочковых тахиаритмий. Следует также учитывать, что при диабетической нефропатии на стадии хронической почечной недостаточности возрастает риск развития гипогликемий в связи с нарушением почечной инактивации инсулина и снижением мышечной массы и соответственно мест связывания инсулина. В связи с указанными обстоятельствами потребность в инсулине при прогрессировании хронической почечной недостаточности у больных на инсулинотерапии снижается (феномен Забродьі), что требует уменьшения дозы инсулина во избежание гипогликемии.

Учитывая вышеизложенное, необходимо определять индивидуальные для каждого пациента цели лечения с учетом возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений сахарного диабета и риска гипогликемий, как это рекомендуется в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2017). В соответствии с этим

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

целевой уровень HbA1c у пациентов с диабетической нефропатией может колебаться в пределах 7,0—8,0%, гликемия плазмы натощак в пределах 7,0—8,0 ммоль /л, гликемия в плазме через 2 часа после еды в пределах 9,0—11,0 ммоль /л.

При сахарном диабете 1 типа при развитии диабетической нефропатии продолжается лечение инсулином в базисно-болюсном режиме, но наиболее оптимально использовать в качестве болюсного инсулина аналоги инсулина ультракороткого действия, а в качестве инсулина базисного лучше использовать беспиковые аналоги инсулина. Такой режим инсулинотерапии реже вызывает гипогликемии. Для предупреждения гипогликемий пациентам с хронической болезнью почек необходимо дозу инсулина снижать с 4—5 стадии, иногда даже с 3-й стадии.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа, применяющие для достижения компенсации пероральные гипогликемизирующие средства, при развитии диабетической нефропатии могут продолжать в ряде случаев лечение этими препаратами, однако при этом необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- принимать во внимание степень снижения скорости клубочковой фильтрации, выраженность креатинемии и соответствующим образом корригировать дозу антигипергликемического препарата;
- предпочтение отдавать тем препаратам, которые выводятся главным образом через желудочно-кишечный тракт, а не через почки; выбор такого препарата значительно снижает опасность его кумуляции при диабетической нефропатии и возможность токсического действия;
- учитывать сопутствующие сахарному диабету заболевания (в частности, сердечную и дыхательную недостаточность, поражения печени, особенно протекающие с печеночной недостаточностью и др.), при которых некоторые пероральные гипогликемизирующие средства могут быть противопоказаны.

Особенности применения гипогликемизирующих препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией

Лечение метформином

Метформин — наиболее широко применяемый препарат при сахарном диабете 2 типа, позволяющий хорошо компенсировать углеводный обмен и к тому же практически не вызывающий гипогликемий.

Однако при лечении метформином пациентов с диабетической нефропатией следует учитывать, что препарат на 90% выводится почками в неизмененном виде, период полувыведения может колебаться от 2 до 9 часов, обычно около 85—90% метформина выводится приблизительно через 12—24 часа.

При патологии почек, в том числе при диабетической нефропатии, выведение метформина из организма резко замедляется, что значительно увеличивает риск развития молочнокислого ацидоза. Известно, что большинство случаев молочнокислого ацидоза при лечении метформином развивается при хронической почечной недостаточности.

В «Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом» под ред. И. И. Дедова (2015) указывается, что прием метформина может быть продолжен до СКФ > 45 мл /мин при отсутствии других противопоказаний. Не следует проводить лечение метформином при уровне креатинина в крови у мужчин > 130 мкмоль/л и у женщин > 120 мкмоль/л.

Однако в рекомендациях по лечению СД 2 типа Американской коллегии врачей (2017) указывается, что прием метформина может быть продолжен при СКФ > 30 мл/мин/1,73 м^2.

Лечение препаратами сульфонилмочевины

В настоящее время в распоряжении эндокринологов имеется достаточно широкий выбор препаратов сульфонилмочевины, применяемых для лечения сахарного диабета 2 типа. При выборе препарата сульфонилмочевины очень важно учитывать путь его выведения, способность вызывать гипогликемии, наличие нефропротективного эффекта, доказанного в контролируемых исследованиях и профиль безопасности при сниженной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диабетической нефропатией.

Пути выведения препаратов сульфонилмочевины:

- глибенкламид: почки 50%, кишечник — 50%;
- глипизид: почки — 80%, кишечник — 20%;
- гликлазид: почки 70%, кишечник — 30%;
- глимепирид: почки — 60%, кишечник — 40%;
- гликвидон: почки — 5%, кишечник — 95%.

Исходя из приведенных данных о путях экскреции препаратов сульфонилмочевины, можно сделать заключение, что препаратом выбора при наличии диабетической нефропатии является гликвидон (глюренорм), который экскретируется преимущественно кишечником. Гликвидон можно применять при ХБП 1—4 ст., но на 4 ст. дозу гликвидона необходимо уменьшать. Нефротоксическое действие гликвидона минимальное.

Гликлазид (диабетон, диаденон) — несмотря на то, что на 70% выделяется почками, является достаточно безопасным препаратом у пациентов с диабетической нефропатией, что объясняется наличием у него нефропротективного эффекта. Это доказано в исследовании ADVANCE (2008). Согласно данным этого исследования, лечение гликлазидом (диабетоном) модифицированного высвобождения пациентов с сахарным диабетом 2 типа снижает риск развития новых случаев диабетической нефропатии и ее прогрессирования на 21%, риск появления микроальбуминурии — на 9%, макроальбуминурии — на 30%.

С помощью гликлазида можно добиться оптимального контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что замедляет прогрессирование диабетической нефропатии и способствует значительному уменьшению ее проявлений. Для гликлазида МВ зарегистрировано и такое показание к назначению, как профилактика осложнений сахарного диабета, снижение риска развития микроангиопатий, в первую очередь нефропатии и ретинопатии, и макроангиопатий (инфаркта миокарда и инсульта). Гликлазид (диабетон) МВ может применяться при хронической болезни почек 1—4 ст., однако при 3Б и 4 ст., при скорости клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин дозу препарата необходимо снижать. Характерной особенностью гликлазида (диабетона) является то, что его метаболиты обладают ангиопротекторными свойствами, снижают агрегацию тромбоцитов и активность перекисного окисления липидов.

Глимепирид (амарил), как указано выше, обладает двойным путем выведения, при этом образующиеся метаболиты являются неактивными. Препарат считается относительно безопасным в условиях снижения скорости клубочковой фильтрации, однако согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под ред. И. И. Дедова (2017), глимепирид можно применять при хронической болезни почек при 1—4 ст.

Schernthanter G. и соавт. (2010) допускают возможность применения глимепирида и на более поздних стадиях хронической болезни почек, однако подчеркивают необходимость снижения дозы при скорости клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин. В инструкции к глимепириду указывается, что применение препарата противопоказано при тяжелом нарушении функции почек, в том числе пациентам, находящимся на гемодиализе.

Глибенкламид в равной мере выделяется почками и через кишечник. Следует отметить, что он чаще, чем все другие препараты сульфонилмочевины, вызывает гипогликемические реакции, которые могут рецидивировать. Глибенкламид, в том числе микронизированный, можно применять только при 1 и 2 ст. хронической болезни почек, его применение противопоказано при 3—5 ст. хронической болезни почек, СКФ < 60 мл/мин и проведении почечной заместительной терапии.

Лечение несульфонилмочевинными секретогогами

К этой группе препаратов относятся репаглинид (новонорм) и натеглинид (старликс). Репаглинид выводится из организма преимущественно через желудочно-кишечный тракт (на 90%) и лишь 10% — через почки. В связи с этим репаглинид не противопоказан при начальных стадиях хронической почечной недостаточности. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (Москва, 2017) репаглинид можно применять при 1—4 ст. хронической болезни почек, однако при 4 ст. дозу репаглинида следует снижать.

Натеглинид метаболизируется в печени и выводится с мочой (на 80%), его метаболиты обладают низкой метаболической активностью. При назначении натеглинида пациентам с сахарным диабетом 2 типа с почечной и печеночной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность и применять уменьшенные дозы препарата. При хронической болезни почек лечение натеглинидом возможно лишь при 1—3 стадии.

Применение тиазолидиндионов

В настоящее время из группы тиазолидиндионов применяется только пиоглитазон. Он может применяться при наличии хронической болезни почек 1—4 ст. Имеются данные о возможности снижения экскреции белка с мочой при диабетической нефропатии при применении тиазолидиндионов (Sarafidis P. A. и соавт., 2010).

Пиоглитазон метаболизируется в печени с образованием двух активных метаболитов. Выводится с желчью в неизмененном виде и в виде метаболитов, экскретируется из организма с фекалиями и с мочой (15—30%). В инструкции к препарату указывается, что на фоне почечной недостаточности не требуется коррекции дозы пиоглитазона. Такой же точки зрения придерживается Schernthaner G. (2010).

Применение ингибитора α-глюкозидазы акарбозы при диабетической нефропатии

Акарбоза метаболизируется исключительно в желудочно-кишечном тракте кишечными бактериями (преимущественно) и лишь частично пище-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

варительными ферментами с образованием около 13 метаболитов. Около 50% принятой внутрь акарбозы выделяется с калом, приблизительно 34–35% выделяется почками в виде метаболитов, менее 2–3% — в неизмененном виде и в виде 1 активного метаболита. У больных с почечной недостаточностью, особенно при клиренсе креатинина < 25 мл/мин максимальная концентрация акарбозы в крови может увеличиться в 5 раз, а у лиц пожилого возраста в 1,5 раза, что может увеличить риск развития гипогликемий.

Применение ингибитора α-глюкозидазы акарбозы разрешено в 1–3 ст. хронической болезни почек.

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 при диабетической нефропатии

При выборе ингибиторов дипептидилпептидазы-4 необходимо учитывать следующие особенности их выделения:

- ситаглиптин (янувия) выделяется преимущественно почками, его разрешено применять при 1–5 ст. хронической болезни почек, при клубочковой скорости фильтрации < 50 мл/мин требуется снижение дозы;
- вилдаглиптин (галвус) — в ходе метаболизма вилдаглиптина образуются два неактивных метаболита, 85% их выводится почками, 15% — через кишечник. В исследовании Kathny W. и соавт. (2012) показано, что выраженных прогрессирующих нарушений функции почек при хронической почечной недостаточности на фоне лечения вилдаглиптином не получено. Европейское медицинское агентство разрешило применение вилдаглиптина при умеренной и тяжелой почечной недостаточности в уменьшенной дозе;
- саксаглиптин (онглиза) — выводится с мочой и желчью, 24% принятого внутрь препарата выводится почками в виде неизмененного саксаглиптина и 36% — в виде основного метаболита, остальная часть препарата выводится с желчью и далее поступает в кишечник и выводится с калом. Применение саксаглиптина разрешено при 1–5 ст. хронической болезни почек, однако при скорости клубочковой фильтрации < 50 мл/мин необходимо уменьшение дозы;
- линаглиптин (тражента) — единственный ингибитор дипептидилпептидазы-4, который можно применять при любой степени печеночной и почечной недостаточности без коррекции дозы.

Применение агонистов и аналогов глюкагоноподобного полипептида при диабетической нефропатии

Эксенатид (баета) — агонист (миметик) глюкагоноподобного пептида, выводится преимущественно почками за счет клубочковой фильтрации. При нарушении скорости клубочковой фильтрации в пределах 30–80 мл/мин экскреция эксенатида существенно не меняется, коррекцию (уменьшение дозы) можно не проводить.

При выраженной почечной недостаточности, снижении скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин лечение эксенатидом необходимо прекратить. Таким образом, эксенатид можно назначать пациентам только с 1–3 ст. хронической болезни почек. Коррекция дозы эксенатида в зависимости от возраста не проводится, так как не установлено значимого влияния возраста на фармакокинетику эксенатида.

Лираглутид — аналог человеческого глюкагоноподобного полипептида, метаболизируется с образованием двух метаболитов, из них лишь около 6% выводятся почками, 4–5% — через кишечник. У пациентов с нарушением функции почек выведение лираглутида снижается. Применение лираглутида возможно лишь при 1–3 ст. хронической болезни почек. При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин применение лираглутида противопоказано. Возрастная коррекция дозы лираглутида не производится, так как его фармакокинетика не зависит от возраста.

Применение ингибиторов натрий-глюкозного транспортера (глифлозинов) при диабетической нефропатии

При применении глифлозинов при диабетической нефропатии следует учесть, что дапаглифлозин противопоказан при СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2, эмпаглифлозин и канаглифлозин противопоказаны при СКФ менее 45 мл/мин/1,73м^2.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, находящиеся на инсулинотерапии, при диабетической нефропатии продолжают лечение инсулином в базисно-болюсном режиме, но во избежание гипогликемий дозу инсулина на 4–5 ст. хронической болезни почек обычно приходится снижать.

В табл. 90.5 приведены рекомендации по применению сахароснижающих препаратов при хронической болезни почек в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов (2017).

Модификация образа жизни

Диетические рекомендации. Лечебное питание играет значительную роль в предупреждении прогрессирования хронической болезни почек (диабетической нефропатии) при сахарном диабете. Общепринятыми основными диетическими мероприятиями являются: ограничение поваренной соли, белка, животных жиров, продуктов, содержащих большое количество калия, фосфора, пуринов.

В «Стандартах по ведению пациентов с сахарным диабетом» Американской диабетологической ассоциации (2017) рекомендуется ограничение употребления белка до 0,8 г/кг/сут у пациентов с поздними стадиями хронической болезни почек, что способствует улучшению функции почек и более выраженному антипротеинурическому эффекту ингибиторов АПФ.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (Москва, 2017) рекомендуется ограничение белка в диете до 1,0 г/кг/сут при хронической болезни почек С1-3 А2 и до 0,8 г/кг/сут при ХБП С1-3 А3 и при ХБП С4.

Важным мероприятием является также ограничение поваренной соли. Обычно речь идет об употреблении соли в количестве не более 5 г в сутки при наличии артериальной гипертензии или микроальбуминурии/протеинурии. Такая рекомендация способствует снижению артериального давления и потенцированию положительных эффектов ингибиторов системы ренин-ангиотензин.

Пациентам с диабетической нефропатией рекомендуется регулярное употребление овощей, фруктов, продуктов с низким содержанием жира (особенно насыщенных жиров), уменьшение употребления жира вообще (особенно это важно для пациентов с избыточной массой тела и дислипидемией). Необходимо употреблять продукты, богатые пищевыми волокнами (до 30—40 г пищевых волокон в сутки — см. раздел «Лечебное питание при сахарном диабете»), а также предусмотреть прием омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (рыба, препарат омакор 1000 мг в сутки). Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают агрегацию тромбоцитов, улучшают микроциркуляцию в почках.

При снижении функции почек рекомендуется также ограничение потребления фосфатов (0,8—1,0 г/сутки) и калия (до 2—4 г/сутки) с продуктами.

Прекращение курения — обязательное условие, не терпящее никаких возражений: курение оказывает отрицательное влияние практически на все органы и системы пациента с сахарным диабетом и способствует прогрессированию диабетической нефропатии (Fagard R. N., Nillson P. M., 2009).

Риск развития почечной недостаточности возрастает параллельно интенсивности курения (Hallan S. I., Orth S. R., 2011). Курение способствует усугублению дисфункции эндотелия, в том числе в капиллярах клубочков почек, увеличивает продукцию вазоконстрикторных факторов, повышает агрегацию тромбоцитов и коагулянтную активность крови, усугубляет гипоксию тканей, снижает чувствительность тканей к инсулину,

Таблица 90.5. Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП

Препараты	Стадия ХБП
Метформин#	С 1-3а
Глибенкламид (в т.ч. микронизированный)	С 1-2
Гликлазид и гликлазид МВ (диадеон)	С 1-4*
Глимепирид	С 1-4*
Гликвидон	С 1-4
Глипизид и глипизид ретард	С 1-4*
Репаглинид	С 1-4
Натеглинид	С 1-3*
Пиоглитазон	С 1-4
Ситаглиптин	С 1-5*
Вилдаглиптин	С 1-5*
Саксаглиптин	С 1-5*
Линаглиптин	С 1-5
Алоглиптин	С 1-5*
Эксенатид	С 1-3
Лираглутид	С 1-3
Ликсисенатид	С 1-3
Дулаглутид	С 1-3
Акарбоза	С 1-3
Дапаглифлозин	С 1-2
Эмпаглифлозин	С 1-3а
Канаглифлозин	С 1-3а
Инсулины	С 1-5*

Примечания:
* При ХБП С 4 С 5 необходима коррекция дозы препарата. Необходимо помнить о повышении риска развития гипогликемии у больных на инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек от ХБП С 1-2 до С 3-5, что требует снижения дозы инсулина.
Прием метформина может быть продолжен до СКФ > 30 мл/мин/1,73 м^2 при отсутствии других противопоказаний.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

повышает уровень триглицеридов и холестерина, а также атерогенных классов липопротеинов, способствует быстрейшему развитию и прогрессированию атеросклероза.

Согласно данным Hallan S. I. и Orth S. R. (2011), прекращение курения снижает прогрессирование почечной недостаточности, особенно у мужчин.

Прекращение употребления алкоголя является важным мероприятием, так как алкоголь оказывает неблагоприятное влияние на течение хронической болезни почек.

Снижение (лучше нормализация) массы тела. Общеизвестно, что избыточная масса тела значительно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф, способствует стабилизации артериального давления на высоких цифрах и прогрессированию хронической болезни почек. Нормализация массы тела снижает риск сердечно-сосудистой смерти, снижает скорость прогрессирования хронической болезни почек.

Лечение артериальной гипертензии, достижение целевого уровня артериального давления

Хорошо известно, что диабетическая нефропатия уже на стадии микроальбуминурии может сопровождаться умеренным повышением АД, в дальнейшем по мере прогрессирования нефропатии развиваются более выраженные степени артериальной гипертензии.

Достижение целевого уровня АД и постоянное удержание его на этом уровне улучшает течение диабетической нефропатии и задерживает ее прогрессирование.

В «Стандартах ведения пациентов с сахарным диабетом» Американской диабетологической ассоциации (2017) указывается, что пациентам с сахарным диабетом и артериальной гипертензией необходимо иметь целевой уровень систолического артериального давления < 140 мм рт. ст. и диастолического < 90 мм рт. ст.

В «Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению АГ» (2013) указывается, что целевое значение систолического АД у больных СД < 140 мм рт. ст., в том числе при хронической болезни почек, целевой уровень диастолического АД для пациентов с сахарным диабетом рекомендуется меньше 85 мм рт. ст. Наряду с этим указывается, что при наличии явной протеинурии при сахарном диабете можно стремиться к целевому значению систолического АД < 130 мм рт. ст. при условии регулярного контроля скорости клубочковой фильтрации.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под ред. И. И. Дедова (2017) рекомендуется целевой уровень АД при ХБП С1-3 А2 ≤ 140/85 мм рт. ст., при ХБП С1-3 А3 и при ХБП С4 ≤ 130/85 мм рт. ст.

Наиболее оптимальными классами антигипертензивных препаратов для лечения АГ при диабетической нефропатии являются иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II типа (АРА), так как эти препараты не только снижают АД, но и уменьшают внутриклубочковую гипертензию, устраняют микроальбуминурию и могут значительно уменьшить протеинурию. ИАПФ и АРА обладают нефропротекторным эффектом. Эти препараты целесообразно применять не только при наличии АГ, но и при появлении микроальбуминурии без артериальной гипертензии.

В «Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии» (2013) терапевтическая стратегия у больных артериальной гипертензией и ХБП представлена следующим образом:

- блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или явной протеинурии (I A);
- достижение целевого уровня АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами (I A);
- антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2, особенно в комбинации с блокатором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии (III C).

Согласно «Стандартам ведения пациентов с сахарным диабетом Американской диабетологической ассоциации (2017), при использовании иАПФ, АРА или диуретиков следует проводить мониторинг уровня креатинина и калия сыворотки крови с целью выявления отклонения в этих показателях. Целесообразно также проводить непрерывный мониторинг уровня экскреции альбумина с мочой для оценки ответа на терапию и степени прогрессирования заболевания.

В. С. Моисеев, Н. А. Мухин и соавт. (2009) рекомендуют применять следующие стартовые дозы ингибиторов АПФ при нормальной и нарушенной функции почек (табл. 90.6).

В табл. 90.7 представлены стартовые дозы АРА при нормальной и нарушенной функции почек (В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, 2009)

Таблица 90.6. Стартовые дозы ингибиторов АПФ при нормальной и нарушенной (СКФ 10–30 мл/мин/1,73 м^2) функции почек (В. С. Моисеев, Н. А. Мухин и соавт., 2009)

Препарат	Стандартная доза, мг/сут	Сниженная доза мг/сут
Каптоприл	25–100	6,25–12,5
Беназеприл	2,5–20	2,5–10,0
Зофеноприл	7,5–30	7,5–30,0
Эналаприл	2,5–20	2,5–20,0
Периндоприл	4–8	2–4
Рамиприл	2,5–10	1,25–5
Цилазаприл	2,5–5	0,5–2,5
Квинаприл	10–40	2,5–5
Лизиноприл	2,5–10	2,5–5
Трандолаприл	1–4	0,5–2
Стераприл	3–6	3–6
Фозиноприл	10–40	10–40

В табл. 90.8 представлена тактика ведения пациентов в зависимости от степени снижения СКФ после начала терапии иАПФ или АРА (В. С. Моисеев, Н. А. Мухин и соавт., 2009).

В ходе лечения иАПФ и АРА необходимо контролировать не только СКФ, уровень креатинина в плазме крови, но и уровень калия, так как эти препараты могут повысить содержание калия в крови, особенно при снижении СКФ и хронической почечной недостаточности.

В. С. Моисеев и Н. А. Мухин (2009) подчеркивают, что снижение СКФ > 30% от исходного уровня требует коррекции дозы. Ингибиторы АПФ и АРА отменяют при повышении концентрации креатинина в крови > 30% от исходного и при гиперкалиемии > 6 ммоль/л.

Большинство пациентов для достижения целевого уровня АД нуждается в комбинированной антигипертензивной терапии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. по лечению АГ, наиболее эффективными и целесообразными комбинациями антигипертензивных препаратов являются следующие:

- ингибиторы АПФ и антагонисты кальциевых каналов;
- антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа и антагонисты кальция;
- иАПФ и диуретики;
- АРА и диуретики;
- антагонисты кальция и диуретики.

Таблица 90.7. Стартовые дозы АРА при нормальной и нарушенной функции почек

Препарат	Стандартная доза, мг/сут.	Необходимость коррекции стартовой дозы при сниженной функции почек
Валсартан	18–160	Нет*
Ирбесартан	150–300	Нет
Кандесартан	4–16	Да, 2 мг/сут.
Лозартан	50–100	Да, 25 мг/сут.
Телмисартан	40–80	Нет
Эпрасартан	600–800	Нет

Примечание: *для валсартана нет данных по безопасности применения при клиренсе креатинина < 10 мл/мин.

Таблица 90.8. Тактика ведения пациентов в зависимости от степени снижения СКФ после начала лечения иАПФ или АРА

	Снижение СКФ (от исходной) после начала терапии иАПФ или АРА			
	0–15 %	15–30 %	30–50 %	> 50 %
Коррекция дозы	Нет	Нет	Снижение в 2 раза	Отмена
Интервалы мониторирования СКФ	По уровню СКФ	Однократно через 10–14 дней, если СКФ по-прежнему снижена на 15–30 % -мониторирование по уровню СКФ	Каждые 5–7 дней, пока СКФ в пределах 30 % от исходного уровня	Каждые 5–7 дней, пока СКФ в пределах 15 % от исходного уровня

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Подробно о лечении АГ при сахарном диабете см. в соответствующей главе данного руководства. Здесь же мы отметим лишь некоторые важные особенности применения антигипертензивных препаратов при лечении АГ у пациентов с диабетической нефропатией.

При назначении диуретиков необходимо учитывать следующие важные положения:

- предпочтение следует отдавать тиазидоподобному диуретику индапамиду (продленные формы), который считается метаболически нейтральным и не усугубляет имеющуюся у пациента дислипидемию, не усугубляет нарушения углеводного обмена, не способствует развитию гиперурикемии;
- назначение тиазидных диуретиков возможно лишь при скорости клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 $м^2$ 1 раз в сутки, при этом доза гидрохлортиазида не должна превышать 12,5 мг (допустима доза 25 мг, но лучше 12,5 мг). Указанная доза гидрохлортиазида является метаболически нейтральной (т. е. не усугубляет нарушения углеводного обмена и дислипидемию, не повышает уровня мочевой кислоты в крови, однако все же при наличии гиперурикемии лучше вообще не применять гидрохлортиазид); при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 $м^2$ тиазидные диуретики неэффективны и противопоказаны;
- при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 $м^2$ необходимо применить петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) 1–2 раза в сутки, причем предпочтительнее торасемид как препарат более активного и продолжительного (в течение суток) действия;
- калийсберегающие диуретики (антагонисты альдостерона) при ХБП не рекомендуются, особенно в комбинации с блокаторами РААС, в связи с риском резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии (Рекомендации Европейского общества кардиологов «Лечение артериальной гипертензии», 2013).

В составе комбинированной терапии широко применяются антагонисты кальция (у некоторых пациентов бывает успешной монотерапия антагонистами кальция). Антипротеинурический (нефропротективный) эффект характерен для недигидропиридиновых антагонистов кальция (препараты верапамила). Среди дигидропиридиновых антагонистов кальция нефропротективным действием обладают лерканидипин и амлодипин. Коррекции дозы антагонистов кальция при сниженной функции почек не требуется.

При диабетической нефропатии с артериальной гипертензией для достижения целевых значений АД могут быть с успехом применены следующие комбинированные препараты:

- экватор (лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг; лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг);
- тарка (трандалаприл 2 мг + верапамил SR 180 мг);
- престанс (периндоприл 10 мг + амлодипин 5 мг; периндоприл 5 мг + амлодипин 10 мг; периндоприл 10 мг + амлодипин 10 мг; периндоприл 5 мг + амлодипин 5 мг);
- амлесса (периндоприл 4 мг + амлодипин 10 мг; периндоприл 8 мг + амлодипин 10 мг; периндоприл 8 мг + амлодипин 5 мг; периндоприл 4 мг + амлодипин 5 мг);
- хартил-амло (периндоприл 5 мг + амлодипин 10 мг; периндоприл 10 мг + амлодипин 10 мг; периндоприл 10 мг + амлодипин 5 мг; периндоприл 5 мг + амлодипин 5 мг).

Указанные комбинированные препараты проявляют выраженный нефропротективный и кардиопротективный эффекты и обычно принимаются в индивидуально подобранной дозе 1 раз в день.

Целесообразно также применение препарата нолипрел (комбинация периндоприла 4 мг и индапамида продленного действия 1,5 мг).

β-Адреноблокаторы при диабетической нефропатии и АГ могут быть рекомендованы при наличии дополнительных показаний: стабильная стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность (следует применять бисопролол, метопролола сукцинат, небиволол). Эти препараты кардиоселективны, не усугубляют дислипидемию, разрешены при сердечной недостаточности. Небиволол обладает также вазодилатирующими свойствами за счет увеличения синтеза эндотелием оксида азота.

Нормализация липидных нарушений

Пациенты с ХБП (диабетической нефропатией) имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Дислипидемия характерна для сахарного диабета, вероятность ее развития или усугубления при диабетической нефропатии значительно возрастает, что способствует увеличению кардиоваскулярного риска.

В Российских рекомендациях «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (V пересмотр, Москва, 2012) пациенты с ХБП относятся к категории очень высокого риска развития смертельных сердечно-сосудистых осложнений.

В Российских национальных рекомендациях «Сердечно-сосудистый риск и хроническая бо-

лезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции» (Москва, 2014) указывается, что разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 $м^2$) и очень высокого риска (СКФ < 30 мл/мин/1,73 $м^2$) в большей степени отражает современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ.

Атерогенная дислипидемия не только способствует развитию ишемической болезни почек, но также способствует прогрессированию ХБП. Объясняется это тем, что из окисленных липопротеинов низкой плотности формируются депозиты в почечных мезангиоцитах и увеличивают в весьма значительной степени накопление экстрацеллюлярного матрикса, коллагена IV, I и III типов, а также быстрое развитие и прогрессирование клубочкового и интерстициального склероза.

Приведенные данные объясняют необходимость коррекции дислипидемии у пациентов с диабетической нефропатией. Для коррекции атерогенной дислипидемии в первую очередь показано применение статинов, которые не только блокируют синтез холестерина в печени, но обладают также плейотропными эффектами, среди которых особенно важными являются способность нормализовать функцию эндотелия, противовоспалительное и иммунодепрессантное действие, ингибирование пероксидации липопротеинов низкой плотности и образования из них депозитов. В конечном итоге под влиянием статинов при ХБП ингибируется прогрессирование гломерулосклероза, блокируется образование в почках воспалительных и фиброзогенных гемо- и цитокинов, реализуется антипротеинурическое и нефропротективное действие (Kanbay M. и соавт., 2009).

Большой интерес представляет метаанализ K. Douglas и соавт. (2006), включавший 15 клинических исследований (1384 пациента с различными нефропатиями, в том числе с диабетической нефропатией), который показал, что под влиянием статинов не только снижался уровень ЛПНП, но также снижалась альбуминурия, даже при отсутствии лечения иАПФ или АРА (длительность наблюдения в каждой группе не менее 4 недель).

В Российских национальных рекомендациях «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции» (Москва, 2014) приведены следующие рекомендации по проведению липидмодифицирующей терапии у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадия 2–4, СКФ 15–89 мл/мин) :

- ХБП является эквивалентом ИБС по сердечно-сосудистому риску, поэтому в этой группе пациентов снижение уровня ХС ЛПНП является основной целью терапии (I A);
- снижение уровня ХС ЛПНП способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП (II a B);
- следует рассмотреть назначение статинов для замедления прогрессирования почечной дисфункции и предотвращения развития терминальной стадии ХПН, требующей проведения диализа (II a C);
- так как статины оказывают положительное влияние на протеинурию (> 300 мг/день), их назначение следует рассмотреть пациентам с ХБП 2–4 ст. (II a B).

При умеренной или тяжелой ХБП статины в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами показаны для достижения уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 $м^2$ и < 1,8 ммоль/л при СКФ < 30 мл/мин/1,73 $м^2$.

В 2013 г. опубликованы рекомендации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes – улучшение глобальных исходов болезней почек) по лечению нарушений липидного обмена при хронической болезни почек. Основные положения этих рекомендаций следующие:

- у взрослых пациентов с впервые диагностированной ХБП (включая больных на диализе и с трансплантированной почкой) рекомендуется исследование липидного профиля (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) (1 C);
- у взрослых пациентов с ХБП старше 50 лет и СКФ < 60 мл/мин/1,73 $м^2$, не находящихся на программном диализе и не имеющих функционирующего почечного трансплантата (ст. ХБП по СКФ 3 А-5) рекомендуется лечение статинами или сочетанием статин/эзетимиб (1 A);
- у взрослых пациентов с ХБП старше 50 лет и СКФ < 60 мл/мин/1,73 $м^2$ (ст. ХБП по СКФ 1–2) рекомендуется лечение статинами (1 B);
- у взрослых пациентов с ХБП в возрасте 18–49 лет, не находящихся на программном гемодиализе и не имеющих функционирующего почечного трансплантата, предлагается назначение статинов при одном или более следующих состояниях (2 A):
 а) доказанная ИБС (инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация в анамнезе);
 б) сахарный диабет;
 в) ишемический инсульт в анамнезе;
 г) рассчитанный 10-летний риск развития инфаркта миокарда или коронарной смерти > 10%;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- у пациентов, находящихся на программном диализе, предлагается не начинать прием статинов или сочетания статин/эзетимиб (2 А);
- у пациентов, уже получающих статин или сочетание статин/эзетимиб к моменту начала программного диализа, предлагается продолжить их прием на диализе (2С);
- у реципиентов донорской почки предлагается проводить лечение статинами (2 В).

Исходя из приведенных выше рекомендаций можно сделать заключение, что лечение статинами по сути показано всем пациентам с диабетической нефропатией (хронической болезнью почек при сахарном диабете).

Наиболее часто применяемыми статинами являются аторвастатин и розувастатин. В Российских рекомендациях «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардионефропротекции» (2014) рекомендуются следующие дозы статинов. Суточная доза аторвастатина от 10 до 80 мг, при нарушении функции почек коррекции дозы не требуется. При лечении розувастатином у пациентов с ХБП 1-2 стадии рекомендуемая доза составляет 5-40 мг в сутки, при ХБП 3 стадии – 5-20 мг/сут, при ХБП 4-5 стадии – 5-10 мг/сут, у пациентов с почечнымтрансплантантом – 5 мг/сут. В настоящее время розувастатин считается наиболее эффективным статином в отношении коррекции дислипидемии и наиболее безопасным. В исследовании AURORA применяли розувастатин в дозе 10 мг/сутки у пациентов, находившихся на гемодиализе, при этом количество побочных эффектов не отличалось от плацебо, однако не наблюдалось снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании SHARP комбинация симвастатина с эзетимибом (нарушает всасывание холестерина в кишечнике) у пациентов с ХПН на 16% снижала риск сердечно-сосудистых осложнений и не вызывала побочных явлений.

Лечение статинами следует начинать с малых доз названных препаратов при тщательном контроле содержания в крови билирубина, аланиновой трансаминазы, креатинфосфокиназы.

Следует также помнить, что пациенты с ХПН, получающие статины, имеют повышенный риск миопатии и рабдомиолиза.

Коррекция анемии

При диабетической нефропатии риск развития анемии закономерен в связи со снижением продукции эритропоэтина, который является физиологическим регулятором продукции и жизненного цикла эритроцитов. Чем выраженнее стадия ХБП и значительнее степень хронической почечной недостаточности, тем тяжелее анемия. Развитие анемии в свою очередь способствует прогрессированию ХБП и ухудшению течения сопутствующих заболеваний, в частности ИБС, резко снижает качество жизни пациентов. Согласно данным Levin и соавт. (2006), уровень гемоглобина предсказывает выживание пациента до начала диализной терапии (чем выше гемоглобин, тем выше выживаемость). Как правило, при ХБП идет речь о железодефицитной анемии, реже она бывает полифакторной (железо- и B12-дефицитная). Основные лабораторные показателм для подтверждения диагноза железодефицитной анемии представлены в табл. 90.9.

Таблица 90.9. Показатели тестов феррокинетики при железодефицитной анемии (ЖДА)

Показатели	Норма	ЖДА
Гемоглобин (Hb) г/л	≥ 120 (жен.) ≥ 130 (муж.)	≤ 120 (жен.) ≤ 130 (муж.)
Среднее содержание Hb в эритроците (MCH), пкг	28-32	< 28 – анемия гипохромная
Ср.объем эритроцита (MCV), фемтолитр	78-98	< 78 (микроцитоз)
Количество ретикулоцитов	0,5-1,2% 25-100 х 109/л	Норма или повышено
Ферритин сыворотки крови, мкг/л	20-150 (жен.) 20-300 (муж.)	< 20 (жен.) < 20 (муж.)
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л	45-70	> 70
Коэффициент насыщения трансферритина, %	20-50	< 20
Сывороточное железо, мкмоль/л	11-30 (жен.) 13-30 (муж.)	< 11 (жен.) < 13 (муж.)

Согласно рекомендациям KDIGO (2012), анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин.

И. И. Дедов и М. В. Шестакова (2006, 2009) указывают, что рекомендуемый целевой уровень гемоглобина у больных сахарным диабетом с хронической болезнью почек ≥110 г/л, но ≤120 г/л. У больных СД с терминальной стадией ХПН, находящихся на гемодиализе, с учетом сосудистого доступа, риска развития гемоконцентрации после сеанса гемодиализа, целевой уровень гемоглобина может достигать 120—125 г/л, но при выраженной сердечно-сосудистой патологии рекомендуемый уровень гемоглобина не более 120 г/л. Больным сахарным диабетом с поражением почек на стадии микроальбуминурии и протеинурии без снижения функции почек и сердечно-сосудистых заболеваний, а также больным сахарным диабетом без микро- и макрососудистых осложнений

Таблица 90.10. Характеристика препаратов железа для приема внутрь

Препарат	Форма выпуска	Состав	Содержание элементарного железа
Гемофер	Драже	Сульфат железа, микроэлементы	105 мг (II)
Конферон	Капсулы	Сульфат железа, янтарная к-та	50 мг (II)
Сорбифер	Таблетки	Сульфат железа, аскорбиновая кислота, проницаемый матрикс	100 мг (II)
Тардиферон	Таблетки	Сульфат железа, мукопротеазы, аскорбиновая кислота	80 мг (II)
Гино-тардиферон	Таблетки	Сульфат железа, мукопротеазы, аскорбиновая и фолиевая к-та	80 мг (II)
Ферро-градумент	Таблетки	Сульфат железа, пластинчатая матрица	105 мг (II)
Ферроплекс	Драже	Сульфат железа, аскорбиновая кислота	10 мг (II)
Ферроплект	Драже	Сульфат железа, аскорбиновая кислота	50 мг (II)
Хеферол	Капсулы	Фумарат железа	100 мг (II)
Ферро-Фольгамма	Капсулы	Сульфат железа, аскорбиновая и фолиевая к-та, цианкобаламин	100 мг (II)
Мальтофер	Жевательные табл.	Железа полиизомальтозат	100 мг (III)
	Капли внутрь		1 мл-50 мг (III)
Актиферрин	Капсулы	Сульфат железа, серин	34,5 мг (II)
Актиферрин композитум	Капсулы	Сульфат железа, серин, фолиевая к-та, цианкобаламин	34,5 мг (II)
Гемостимулин	Таблетки	Лактат железа (и в составе гема), сульфат меди, сухая пищевая кровь	50 мг (II)
Гемофер	Капли	Хлорид железа	45 мг (II)
Гемофер пролонгатум	Драже	Сульфат железа	105 мг (II)
Тотема	Р-р в амп. для приема внутрь	Глюконат железа, глюконат марганца и меди, лимонная кислота	50 мг (II)
Фенюльс	Капсулы	Сульфат железа, аскорбиновая к-та, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, кальция пантотенат	45 мг (II)
Ферретаб композитум	Капсулы	Фумарат железа, фолиевая кислота	50 мг (II)
Мальтофер-фол	Таблетки	Полимальтозный комплекс гидроокиси железа, фолиевая кислота	100 мг (III)
Феррум Лек	Таблетки	Полимальтозный комплекс гидроокиси железа	100 мг (III)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

целесообразна полная коррекция анемии с учетом ее этиологии — целевые показатели гемоглобина более 120 г/л у женщин и 135 г/л у мужчин.

Препараты железа для лечения анемии при ХБП рекомендуется применять при уровне гемоглобина < 100 г/л, ферритина < 100 мкг/л (норма 200-500 мкг/л) и насыщения трансферрина < 20% (норма 30-40%). В «Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению анемии при хроничекой болезни почек» (2014) приводятся следующие основные положения по лечению анемии препаратами железа:

- наиболее оптимальным способом введения препаратов железа для пациентов с ХБП является внутривенный, так как при ХПН значительно снижена абсорбция препаратов железа в желудочно-кишечном тракте;
- для пациентов с ХБП рекомендуется 1-3 месяца пробной терапии препаратами железа (внутривенно для всех пациентов на гемодиализе, а у пациентов с ХБП 2-3 ст. — перорально при хорошей переносимости препаратов);
- проводя терапию препаратами железа, не следует намеренно превышать величину насыщения трансферрина > 30% и уровень ферритина > 500 мкг/л;
- методика внутривенного применения препаратов железа предполагает введение 1000 мг железа за 6-10 недель. Обычно вводят по 100 мг железа 1-2 раза в неделю до достижения целевого гемоглобина. Далее поддерживающие дозы железа вводят 1 раз в 2-4 недели под обязательным лабораторным контролем

Лечение препаратами железа внутрь проводится поэтапно: 1-й этап — купирование анемии; 2-й этап — восполнение депо железа. Этап купирования анемии занимает около 4–8 недель, этап восполнения депо железа («терапия насыщения») — 2-4 мес. Этап поддерживающей терапии продолжается весь период действия этиологических факторов. Доза препарата определяется как количество элементарного железа в сутки. Лечебная суточная доза для купирования анемии составляет 100-200 мг, для терапии насыщения — 30-60 мг, для поддерживающей терапии — 30-100 мг.

Характеристика основных препаратов железа для приема внутрь представлена в табл. 90.10.

Следует отметить, что наиболее хорошей переносимостью, низкой токсичностью и высокой степенью усвоения содержащегося в препарате железа отличается препарат мальтофер.

Лечение эритропоэтином может быть назначено при уровне гемоглобина ниже 100 г/л и в случае превышения этой величины лечение эритропоэтином прекращается.

При назначении эритропоэтина следует помнить о возможности развития следующих побочных явлений: повышение свертывающей активности и вязкости крови и риск тромбозов, еще большее повышение АД и его стабилизация на высоких уровнях, гиперкалиемия. При неконтролируемой АГ и сопутствующей ИБС лечение эритропоэтином противопоказано.

Средние дозы эритропоэтина при лечении анемии при хронической почечной недостаточности следующие:

Таблица 90.11. Основные лабораторные показатели для подтверждения диагноза железодефицитной анемии

Параметры	Нормальные показатели		Показатели при дефиците железа
	Мужчины	Женщины	
Сывороточное железо	13–30 мкмоль/л	11–30 мкмоль/л	< 13 мкмоль/л для мужчин < 11 мкмоль/л для женщин
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)	45–70 мкмоль/л	45–70 мкмоль/л	> 70 мкмоль/л
Латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС)	25–56 мкмоль/л	25–56 мкмоль/л	> 56 мкмоль/л
Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ)	30 %	30 %	< 30 %
Сывороточный ферритин	98,2±4,8 мкг/л	42,5±5,1 мкг/л (фертильный возраст)	< 15 мкг/л

- при уровне гемоглобина < 100 г/л — около 10000 ЕД в неделю;
- при уровне гемоглобина < 80 г/л — 20000 ЕД в неделю.

Большей частью эритропоэтины применяются подкожно.

Следует учесть, что лечение препаратами эритропоэтинов может вызвать такие важные побочные эффекты, как значительное повышение активности свертывающей системы, повышение или стабилизацию АД на высоких цифрах, гиперкалиемию, загрудинные боли. Лечение препаратами эритропоэтина противопоказано при неконтролируемой АГ, выраженной ИБС, перенесенном ранее инсульте, тромбозах разной локализации, злокачественных новообразованиях.

Применяют различные рекомбинантные человеческие эритропоэтины:

- **эпоэтин-альфа** (*эпрекс*: вводится внутривенно или подкожно, начальная доза 50 ЕД/кг 3 раза в неделю, при необходимости дозу увеличивают с интервалом 4 недели на 25 ЕД/кг, по достижении целевого уровня гемоглобина – поддерживающая доза 25-100 ЕД/кг 3 раза в неделю; *эритростим*: вводится внутривенно или подкожно, начальная доза 50 МЕ/кг 3 раза в неделю, при необходимости дозу увеличивают с интервалом 4 недели на 25 МЕ/кг, максимальная доза – 200 МЕ/кг 3 раза в неделю, по достижении целевого уровня гемоглобина поддерживающая доза составляет 50% от последней дозы);
- **эпоэтин-бета** (*рекормон* – вводят подкожно по 60 МЕ/кг/нед на 1-7 введений в течение 4 недель, при необходимости недельную дозу увеличивают ежемесячно на 60 МЕ/кг, по достижении целевого уровня гемоглобина дозу снижают наполовину, затем корригируют в соответствии с клиническим эффектом с интервалом 1-2 недели);
- **эпоэтин-дельта** (*дайнепо* – вводят внутривенно в начальной дозе 50 МЕ/кг 3 раза в неделю, в дальнейшем дозу подбирают в соответствии с клиническим эффектом с интервалом не менее 4 недель;
- **дарбопоэтин-альфа** (*аранесп* – вводят подкожно или внутривенно в начальной дозе 0,45 мкг/кг 1 раз в неделю, дозу повышают на 25% в соответствии с клинической эффективностью с интервалом не менее 4 недель).

В последние годы широко применяется препарат *мирцера*, который является активатором рецепторов эритропоэтина длительного действия. Мирцера выпускается в растворе для инъекций 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 600, 800 и 1000 мкг в шприцах в объеме 0,3 мл или 0,6 мг и во флаконе 1 мл.

Препарат вводится внутривенно или подкожно в дозе 600 нг/кг 1 раз в 2 недели. Если прирост гемоглобина за месяц составляет менее 10 г/л, дозу повышают на 50 %. В дальнейшем дозу меняют в зависимости от клинического эффекта с интервалом в 4 недели. Поддерживающая доза составляет удвоенную двухнедельную дозу 1 раз в 4 недели.

В табл. 90.11 приведены основные показатели лабораторных исследований для подтверждения диагноза железодефицитной анемии.

Коррекция метаболических нарушений

При ХПН снижается почечная экскреция калия, вследствие чего развивается гиперкалиемия, степень выраженности которой пропорциональна степени тяжести ХПН. Для борьбы с гиперкалиемией рекомендуется исключение продуктов, богатых калием (бананы, изюм, курага, цитрусовые и соки из них, картофель, чернослив). При резко выраженной гиперкалиемии вводят внутривенно медленно (в течение 5 минут) 10 мл 10% раствора глюконата кальция. При жизнеопасной гиперкалиемии (угроза остановки сердца при содержании калия в крови более 6,5–7,0 ммоль/л) необходим гемодиализ.

При почечной недостаточности (СКФ< 60 мл/мин) развиваются нарушения фосфорно-кальциевого обмена в связи с нарушениями секреции паратгормона (вторичный гиперпаратиреоз) и дефицитом активной формы витамина D — кальцитриола. При ХПН снижается активность почечной гидроксилазы, под влиянием которой из кальцидиола образуется кальцитриол. Образование кальцитриола снижается и нарушается всасывание кальция в кишечнике, вследствие чего развивается гипокальциемия. Указанные изменения обусловливают развитие вторичного гиперпаратиреоза, который в определенной мере является компенсаторной реакцией на гипокальциемию. Под влиянием избытка паратгормона кальций вымывается из костной ткани и поступает в кровь, но при этом развивается остеопороз.

Типичные минеральные и костные нарушения при ХБП включают вторичный гиперпаратиреоз, гипо- или гиперкальциемию (реже), гиперфосфатемию, остеопороз, внескелетную кальцификацию (мягких тканей, сердца, сосудов). Для диагностики минерально-костных нарушений и для контроля эффективности их коррекции необходимо проверять содержание в крови паратгормона, общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (общей и костной).

Кроме того, целесообразно выполнять рентгенографию костей таза, кистей (выявление внескелетной кальцификации), визуализацию паращи-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

товидных желез (УЗИ области шеи и щитовидной железы, сцинтиграфию паращитовидных желез, КТ или МРТ); костную рентгеновскую денситометрию костей предплечья, осевого скелета (выявление остеопороза), производить оценку биохимических маркеров костного метаболизма и уровня 25-гидроксивитамина D (кальцидиола).

В настоящее время определены целевые уровни паратгормона, кальция, фосфора при ХБП — 5 ст. (на диализе):

- содержание в крови паратгормона — 150–300 пг/мл (16,5–33 пмоль/л);
- содержание фосфатов в крови — 0,87–1,49 ммоль/л (такая же величина и на ст. 3-4);
- содержание общего кальция в крови 2,10–2,37 ммоль/л (такая же величина и на ст. 3-4).

На стадии 3 ХБП целевой уровень паратгормона в крови может составить 35–70 пг/мл.

На стадии 4 ХБП целевой уровень паратгормона в крови 70–110 пг/мл, на стадии 5 – 100-150 пг/мл.

Основные мероприятия по коррекции минерально-костных нарушений и вторичного гиперпаратиреоза:

- соблюдение диеты, бедной фосфором (ограничение приема с пищей рыбы, сыра, гречки);
- применение препаратов, связывающих фосфор в кишечнике (при гипо- и нормокальциемии — карбонат кальция, например, в виде препарата кальций-D_3-никомед и др.; при гиперкальциемии применяют препараты, связывающие фосфор, но не содержащие кальций — севеламера гидрохлорид (по 800 мг 3 раза в день), лантана карбонат (1500-3000 мг в день);
- для уменьшения проявлений вторичного гиперпаратиреоза рекомендуется применение препаратов кальцитриола — активной формы витамина D3 (рокальтрол — в капсулах по 0,25 мкг и 0,5 мкг; земплар — в капсулах по 1 мкг, 2 мкг, 4 мкг и амп. 1 и 2 мл с содержанием 5 мкг в 1 мл). При ХБП 5 ст. назначение препаратов кальцитриола показано при содержании паратгормона в крови > 200 пг/мл. Лечение следует начинать с минимальной дозы 0,25 мкг через день или ежедневно с постепенным повышением дозы под тщательным контролем уровня кальция и фосфора в крови до достижения целевого уровня паратгормона. Под влиянием препаратов кальцитриола возможно развитие гиперкальциемии и иногда гиперфосфатемии. При уровне кальция в крови > 2,6 ммоль/л и/или фосфора > 2,0 ммоль/л необходимо снижение дозы или даже отмена препаратов кальцитриола в связи с тем, что при продолжении лечения будет усиливаться внекостная кальцификация. Для лечения вторичного гиперпаратиреоза применяются также кальцимиметики цинакальцет (лимпара) и перикальцитол (земплар) — см. гл. «Лечение гиперпаратиреоза». При чрезвычайно выраженном вторичном гиперпаратиреозе с некорригируемыми гиперкальциемией, патологическими переломами костей вследствие остеопороза, внескелетной кальцификацией может понадобиться даже паратиреоидэктомия;
- при развитии гипокальциемии назначаются препараты кальция.

Коррекция проницаемости почечного фильтра

При сахарном диабете нарушается синтез отрицательно заряженных гликозаминогликанов в базальной мембране капилляров клубочков, вследствие чего нарушается ее отрицательный заряд и значительно повышается проницаемость. Основным гликозаминогликаном в базальной мембране капилляров клубочков является гепаран-сульфат.

Для восполнения дефицита гепаран-сульфата и восстановления отрицательного заряда базальной мембраны можно применить препарат сулодексид (вессел), который содержит гепаран-сульфат.

В настоящее время известны результаты нескольких исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, продемонстрировавших значительное уменьшение протеинурии при диабетической нефропатии.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) выпускается в капсулах по 200 ЛЕ (липосомических единиц) и в растворе для внутримышечных инъекций по 2 мл в ампуле (600 ЛЕ), представляет собой смесь гликозаминогликанов, экстрагированных из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней, содержит 80% гепариноида.

В исследовании DiNAS (Diabetic Nephropathy and Albuminuria Sulodexide) был доказан значительный антипротеинурический эффект сулодексида при приеме препарата в суточной дозе 200 мг в течение 4 месяцев. После отмены препарата эффект сохранялся еще в течение 4 месяцев. Отмечено увеличение антипротеинурического эффекта при комбинированной терапии сулодексидом и иАПФ.

Антиагрегантная терапия

В рекомендациях Американской диабетологической ассоциации «Ведение пациентов с сахарным диабетом» (2017) приведены следующие основные положения по антиагрегантной терапии:

- использование аспирина в дозах 75–162 мг/сут целесообразно в качестве средства первичной

профилактики у пациентов с СД 1 или 2 типа и повышенным кардиоваскулярным риском. К этой категории относятся мужчины старше 60 лет, которые дополнительно имеют по крайней мере один основной фактор риска (сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе, АГ, курение, дислипидемия, альбуминурия);
- использование аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не рекомендуется лицам с СД и низким кардиоваскулярным риском в ближайшие 10 лет (менее 5%), например, мужчины моложе 60 лет, не имеющие других факторов риска;
- необходимо использовать аспирин как средство вторичной профилактики у больных СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе;
- при непереносимости аспирина используется клопидогрель.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом и ХБП (диабетическая нефропатия), безусловно имеют высокий кардиоваскулярный риск и долж-

Таблица 90.12. Итоговые рекомендации по лечению диабетической нефропатии

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП С1–3 А2	• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c • Умеренное ограничение животного белка (не более 1,0 г/кг массы тела в сутки) • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (≤140/85 мм рт. ст.) • Гликозаминогликаны (сулодексид) при отсутствии противопоказаний • Коррекция дислипидемии • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных исследований
ХБП С1–3 А3	• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c • Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки) • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора, противопоказаны при беременности • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (≤130/85 мм рт. ст.) • Гликозаминогликаны (сулодексид) при отсутствии противопоказаний (доказательства недостаточны) • Коррекция дислипидемии • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур • Контроль статуса питания
ХБП С4	• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c • Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки) • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (≤130/85 мм рт. ст.) • Коррекция гиперкалиемии • Коррекция дислипидемии • Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур • Контроль статуса питания
ХБП С5	• Гемодиализ • Перитонеальный диализ • Трансплантация почки

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ны получать защищенный кишечно-растворимый аспирин в суточной дозе 75-150 мг. Его применение безопасно при ХБП 1—2 ст., а при 3—5 ст. необходимо учитывать возможность кровотечения и соотносить потенциальную пользу и риск побочных эффектов аспирина.

Экстракорпоральная заместительная почечная терапия

В терминальной стадии ХБП возможно применение гемодиализа, перитонеального диализа, трансплантации почки.

Экстракорпоральное лечение показано при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2, креатининемии > 600 мкмоль/л, гиперкалиемии > 6,5 ммоль/л, не контролируемой консервативными методами лечения, при тяжелой гипергидратации с риском развития отека легких.

Существует мнение, что при тяжелой гиперкалиемии, рефрактерных отеках, выраженной гиперфосфатемии, гиперволемии, метаболическом ацидозе, неврологических нарушениях (энцефалопатия, нейропатия), выраженной потере массы тела, перикардите, гидротораксе, стойкой АГ, выраженных гастроинтестинальных симптомах экстракорпоральное лечение можно начинать даже при скорости клубочковой фильтрации > 15 мл/мин/1,73 м^2.

Наиболее распространенным методом заместительной почечной терапии является гемодиализ.

Целевое значение HbA1c у пациента с СД на гемодиализе < 7,5%, а при тяжелых сердечно-сосудистых осложнениях и склонности к гипогликемиям — 7,5%-8%.

В заключение приводим итоговые рекомендации по лечению диабетической нефропатии (хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом) согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (2017) — см. табл. 90.12.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия — это патогенетически связанное с сахарным диабетом поражение периферической и/или вегетативной нервной системы, при этом исключены какие-либо другие причины нейропатии.

Диабетическая нейропатия — одно из частых осложнений сахарного диабета. Развитие нейропатии зависит от продолжительности сахарного диабета и эффективности его лечения (компенсации). Частота диабетической нейропатии колеблется, по данным разных авторов, от 40 до 95% всех случаев сахарного диабета (Martin C.L., 2006). В качестве основных факторов риска развития нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа большинством исследователей признаются уровень гипергликемии и степень компенсации сахарного диабета, длительность заболевания и возраст пациента. При сахарном диабете 2 типа дополнительными факторами являются артериальная гипертензия и дислипидемия. Исследования показали, что при сахарном диабете 1 типа нарушения функции периферической нервной системы могут быть выявлены в первые 2-8 лет после манифестации заболевания. У больных СД 2 типа клинические и электрофизиологические проявления диабетической нейропатии могут опережать диагноз сахарного диабета. Длительность существования сахарного диабета оказывает существенное влияние на частоту развития нейропатии. Еще в 1998 г. М.И.Балаболкин писал, что через 5 лет от начала сахарного диабета нейропатия выявляется у 12,5-14,5% больных, через 10 лет — у 20-25%, через 15 лет — у 23-27%, через 25 лет — у 55-65%, а при использовании электрофизиологических методов исследования и миографии — у 70-90% больных.

Диабетическая нейропатия рассматривается как наиболее частое осложнение сахарного диабета и причина снижения качества жизни больных, развития фатальных аритмий, безболевых инфарктов миокарда, инвалидизирующих нетравматических ампутаций (A.J.Boutton, R.A.Malik, 2004).

Рациональная терапия диабетической нейропатии предусматривает обязательное воздействие на основные факторы ее патогенеза.

Патогенез диабетической нейропатии

В развитии диабетической нейропатии наиболее значимую роль играют следующие группы патогенетических факторов:

- гипергликемия и метаболические нарушения в нервной ткани;
- поражение сосудов, кровоснабжающих периферические нервы;
- аутоиммунные механизмы.

Роль гипергликемии и метаболических нарушений в нервной ткани

Нервная ткань, и в частности нервные волокна, характеризуются высокой степенью энергетического метаболизма, основным источником энергии является аэробное окисление глюкозы в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса)

с образованием АТФ. Метаболизм глюкозы осуществляется в теле нейрона, в его отростках, в шванновских клетках (миелиновой оболочке). В функционировании цикла Кребса очень важную роль играют пируватдегидрогеназный и глутаратдегидрогеназный комплексы, которые состоят из трех ферментов (дегидрогеназы, дигидролипоилтрансферазы, дигидролипоилдегидрогеназы); пяти коферментов (тиаминдифосфата – активная форма витамина B_1; флавинадениндинуклеотида – в его состав входит витамин B_2; коэнзима А; никотинамидадениндинуклеотида; альфа-липоевой кислоты) и одного кофактора – ионов Mg^{2+}. Из всех перечисленных факторов ведущая роль в функционировании дегидрогеназных комплексов принадлежит тиаминдифосфату (активной форме витамина B_1) и альфа-липоевой кислоте. Тиаминдифосфат (или тиаминпирофосфат) образуется из тиамина (витамина В) и АТФ при участии фермента тиаминкиназы. Большую роль тиаминдифосфат играет также в процессах окисления кетокислот.

Велико значение тиаминдифосфата в функционировании пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Тиаминдифосфат является простетической группой ключевого фермента пентозофосфатного цикла транскетолазы. Пентозофосфатный цикл метаболизма глюкозы является источником рибозо-5-фосфата, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот, и никотинамидадениндифосфата восстановленного (НАДФ'Н), используемого для синтеза жирных кислот и холестерина. Процесс восстановления поврежденных нервных волокон протекает с обязательным участием пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы. Таким образом, тиамин и его активная форма тиаминдифосфат играют следующую роль в нормальном функционировании нервной ткани:

- обеспечивают оптимальную активность пируватдегидрогеназного и глутаратдегидрогеназного комплексов цикла Кребса и тем самым образование достаточного количества энергии;
- тиамин дифосфат, являясь простетической группой фермента транскетолазы, участвует в пентозофосфатном цикле метаболизма глюкозы и оказывает влияние на процессы восстановления поврежденной нервной ткани. Недостаток витамина B_1 в организме ведет, естественно, к нарушению образования тиаминдифосфата и, следовательно, к недостаточному функционированию пируватдегидрогеназного и глутаратдегидрогеназного комплексов, следствием чего является нарушение окисления глюкозы, энергетический дефицит и накопление в крови, в нервной ткани и в сосудах недоокисленных продуктов обмена веществ. Дефицит АТФ снижает активность Na+/K+-АТФазы, что ведет к нарушению генерации нервного импульса и его проведения по нервному волокну.

При сахарном диабете типа 1 и 2 в условиях соответственно абсолютного или относительного дефицита инсулина активизируется полиоловый (сорбитоловый) шунт метаболизма глюкозы. В норме по этому пути метаболизируется всего лишь 1% глюкозы. При сахарном диабете в условиях гипергликемии активность этого пути метаболизма глюкозы значительно возрастает, что ведет к накоплению в нервных волокнах сорбитола, повышению в них осмотического давления и их повреждению, а также к снижению поступления в нервные клетки миоинозитола, из которого синтезируется фосфаинозитол – основной регулятор Na+/K+-АТФазы. Избыточное образование сорбитола в нервных волокнах сопровождается снижением в них таурина. Эта аминокислота является антиоксидантом и участвует в восстановлении и регенерации нейронов. Дефицит таурина способствует развитию нейропатии.

При сахарном диабете в условиях гипергликемии большое значение в развитии нейропатии имеет гликирование белков нервного волокна. Гликирование представляет собой взаимодействие глюкозы и аминогруппы белковой молекулы. Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости по нервному волокну и его демиелинизации.

Существенным фактором развития диабетической нейропатии является окислительный стресс – чрезмерная активация перекисного (свободнорадикального) окисления липидов с образованием большого количества кислородосодержащих свободных радикалов и перекисей, повреждающих нервные клетки и нервные волокна. Следует отметить, что свободные радикалы вызывают окисление и разрушение оксида азота – основного эндотелиального фактора, вызывающего расширение сосудов и понижающего агрегацию тромбоцитов. При деградации оксида азота образуется чрезвычайно токсичное соединение пироксинитрит.

В норме окислительному стрессу противодействуют основные компоненты антиоксидантной системы: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, витамины Е,С, А и восстановленный глутатион. Активность антиоксидантной системы при сахарном диабете снижена. Альфа-липоевая кислота значительно повышает активность антиоксидантной системы и угнетает перекисное окисление липидов.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Нарушение кровоснабжения нервов (поражение vasa nervorum)

У больных сахарным диабетом обнаруживается микроангиопатия сосудов, кровоснабжающих периферические нервы. При сахарном диабете выявлено утолщение базальной мембраны эндоневральных капилляров, наличие артериовенозных шунтов, снижение насыщения кислородом крови в сосудах нерва и скорости кровотока в них, повышение агрегации тромбоцитов.

Основными механизмами, вызывающими повреждение сосудов, кровоснабжающих нервы, являются:

- дисфункция эндотелия и недостаточный синтез оксида азота под влиянием активации перекисного окисления липидов;
- снижение синтеза эндотелием продукции простациклина (вазодилататора и антиагреганта) и повышение продукции эндотелина (вазоконстриктора и проагреганта);
- повышение уровня диацилглицерола под влиянием внутриклеточной гипергликемии, что ведет к повышению активности протеинкиназы C, а это в свою очередь — к нарушению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и снижению продукции оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста (A.I.Vinik, V.Bril, P.Kempler, 2005).

Роль аутоиммунных механизмов

В настоящее время обсуждается роль следующих аутоиммунных механизмов в развитии диабетической нейропатии:

- образование антинейрональных антител, моносиалоганглиозидных антител, их уровень увеличен в 11 раз при множественной моторной и демиелинизирующей нейропатии (V.Granberg, N.Ejskjaer, M.Peakman, G.Sundkvist, 2005);
- появление антител непосредственно к фактору роста нервов и перекрестная реакция антител к инсулину с фактором роста, который относится к белкам — нейротрофинам и селективно индуцирует тирозингидроксилазу и дофамин-β-гидроксилазу, оптимальная активность которых необходима для нормальной функции симпатических нервов.

Основные механизмы развития диабетической нейропатии представлены на рис. 90.1.

Классификация диабетической нейропатии

В клинической практике применяют различные варианты классификаций диабетической нейропатии.

Приводим классификацию диабетической нейропатии, предложенную Американской Ака-

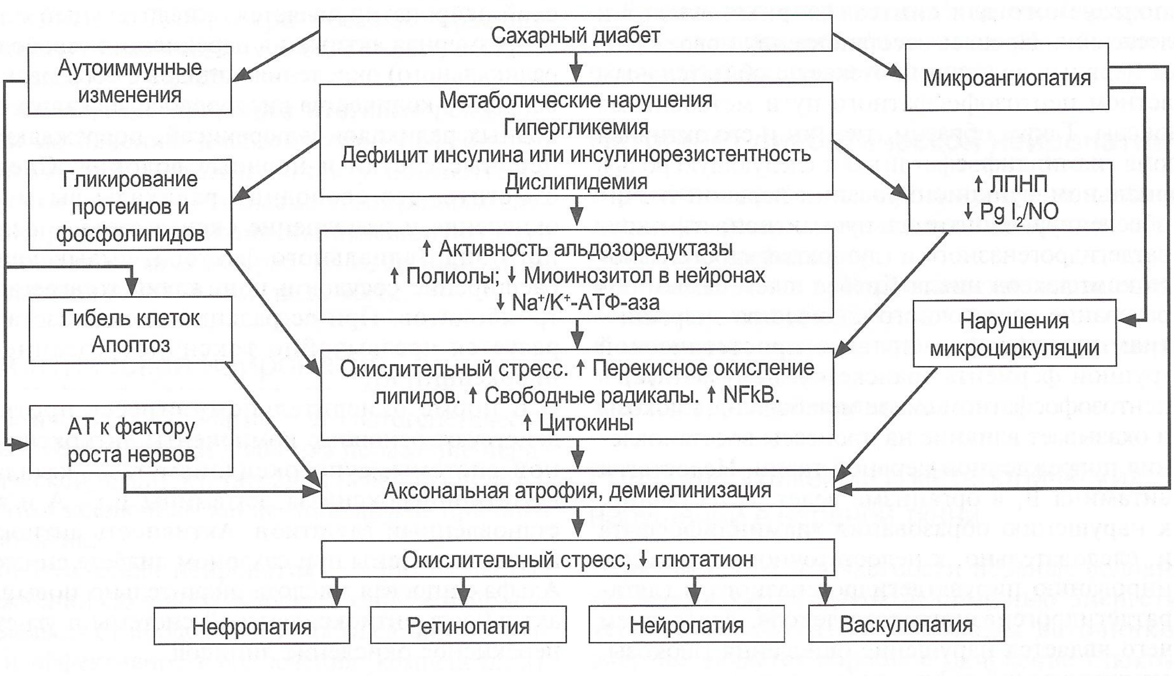


Рис. 90.1. Патогенез диабетической нейропатии.

демией неврологии и утвержденной в 1998 г. на конференции в Сан-Антонио. Следует отметить, что центральная нейропатия (первичная диабетическая энцефалопатия и хроническая демиелинизирующая нейропатия — миелопатия) широко обсуждается в последние годы.

Термин «диабетическая энцефалопатия» предложил R.De Jong в 1950 г. Под ДЭ понимают стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием диабетических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными и психоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной симптоматикой. ДЭ различают по степени проявления, течению и особенностям патогенеза. У молодых пациентов симптомы энцефалопатии развиваются в результате метаболических нарушений (гипо- и гипергликемических состояний). У пожилых присоединение сопутствующего прогрессирующего атеросклероза церебральных сосудов и почти всегда артериальной гипертензии формирует ДЭ смешанного, дисциркуляторно-метаболического типа.

Диабетическая миелопатия проявляется нерезко выраженной пирамидной недостаточностью, рефлекторной асимметрией, нерезко выраженными проводниковыми расстройствами болевой и температурной чувствительности. Возможно нарушение произвольного контроля функций тазовых органов.

Классификация диабетической нейропатии:

1. Субклиническая стадия нейропатии.
 - Результаты электродиагностических тестов: замедление проведения нервных импульсов по чувствительным и двигательным волокнам, уменьшение амплитуды индуцированных нервно-мышечных потенциалов.
 - Расстройства различных видов чувствительности (вибрационной, температурной, тактильной), выявленные при инструментальных исследованиях.
 - Патологические результаты функциональных тестов на состояние автономной иннервации.
2. Клинически выраженная стадия нейропатии.
 - Центральная (энцефалопатия, миелопатия).
 - Периферическая диффузная нейропатия:
 — Дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия.
 - Диффузная автономная нейропатия:
 — Кардиоваскулярная форма.
 — Гастроинтестинальная форма.
 — Урогенитальная форма.
 — С нарушением функции потовых желез.
 — С нарушением способности распознавать гипогликемию.
 — С нарушением зрачкового рефлекса.
 - Очаговая нейропатия:
 — Мононейропатия.
 — Множественная мононейропатия.
 — Плексопатия.
 — Радикулопатия.
 — Нейропатия черепных нервов (I-X пары).

Г.Р.Галстян (2006, 2011) в классификацию диабетической нейропатии включает также острую сенсорную нейропатию (развивается при резком изменении показателей гликемии как в сторону ухудшения при состоянии кетоацидоза, так и в сторону быстрого улучшения гликемического контроля при назначении гипогликемизирующей терапии) и гипергликемическую нейропатию (возникает у больных с впервые выявленным сахарным диабетом, а также у пациентов с транзиторным ухудшением состояния гликемического контроля).

Различают три стадии диабетической нейропатии

- I стадия соответствует асимптомной субклинической нейропатии, наличие которой выявляется с помощью электромиографии, методов количественной оценки нарушений чувствительности и вегетативных тестов.
- II стадия соответствует легко или умеренно выраженным клиническим симптомам нейропатии, которые можно выявить при обычном неврологическом осмотре.
- III стадия соответствует тяжелой полинейропатии с развитием тяжелого болевого синдрома, выраженного сенсорного/сенсомоторного дефекта, вегетативной недостаточности, таких осложнений, как трофические язвы, нейроартропатия, диабетическая стопа, существенно ограничивающие функциональные возможности пациента.

Лечебная программа

Лечебная программа при диабетической нейропатии включает следующие основные направления.

1. Тщательная компенсация сахарного диабета.
2. Здоровый образ жизни, режим физической активности, прекращение курения, сбалансированное питание без обжаривания пищи.
3. Патогенетическое лечение — курсовое применение препаратов, улучшающих метаболические процессы в нейронах и их регенерацию.
 3.1. Лечение антиоксидантом с многогранным действием — альфа-липоевой кислотой.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

3.2. Лечение нейротропными витаминами группы В (витамин B_1 – тиамин, мильгамма с бенфотиамином, мильгамма-моно-300, витамин B_6 – пиридоксин, нейро-В-форте, нейромультивит).
3.3. Восполнение дефицита магния (магнерот).
3.4. Лечение келтикан комплексом.
3.5 Лечение ипидакрином (нейромидином).
3.6. Лечение депротеинизированным гемодериватом (актовегином).
3.7. Снижение активности сорбитолового шунта (лечение ингибиторами альдоредуктазы).

4. Лечение болевого синдрома при диабетической ретинопатии (лечение нейропатической боли): применение анальгетиков, антидепрессантов, антиконвульсантов.
5. Коррекция дислипидемии.
6. Физиотерапевтическое лечение.

Роль компенсации сахарного диабета, контроля гликемии в лечении диабетической нейропатии

В настоящее время общепринятой и обоснованной является точка зрения, в соответствии с которой тщательная постоянная компенсация сахарного диабета, контроль за гликемией являются важнейшими принципами предупреждения и лечения диабетической нейропатии. Это подтверждается результатами многих проспективных рандомизированных исследований. Здесь отметим лишь два из них. Исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Study – N.Engl.J.Med. 1993; 329:977-986) убедительно показало, что интенсивная инсулинотерапия с достижением уровня HbA1c <7% и строгий метаболический контроль снижают риск диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на 64%, а снижение HbA1c с 9% до 7% уменьшает риск развития нейропатии на 60%.

В 2010 г. опубликованы данные Ziegler D. B. и соавт. (Diabetologie, 2010; 53 Suppl.1; S.16, abstract 25), которые наблюдали 32 пациента с вновь диагностированным сахарным диабетом 1 типа в течение 24 лет. Ни у одного пациента в подгруппе из 11 человек, поддерживавших HbA1c <7% в течение всего времени исследования, не отмечено появления признаков нейропатии. В то же время в группе пациентов с HbA1c 7% и выше в 57% случаев развилась диабетическая нейропатия.

Терапевтические цели и критерии компенсации сахарного диабета изложены в главе «Лечение сахарного диабета». Необходимо подчеркнуть важность достижения не только целевого уровня гликемии и HbA1c, но и целевых уровней артериального давления, липидных показателей.

Здоровый образ жизни (нормализация массы тела, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, режим физической активности, рациональное питание)

Модификация (нормализация) образа жизни рекомендуется всем пациентам с диабетической нейропатией, так как это способствует достижению и сохранению компенсации сахарного диабета и улучшению течения диабетической нейропатии. Необходимо придерживаться режима адекватного физиологического питания в соответствии с массой тела и повседневной физической активностью. Необходимо добиваться нормализации массы тела. Обязательно следует вести активный образ жизни, выполнять физические нагрузки с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и уже имеющихся осложнений сахарного диабета. Регулярные физические нагрузки способствуют улучшению метаболизма глюкозы и состояния микроциркуляторного русла, а также положительно влияют на функционирование vasa nervorum, кровоснабжающих нервы.

Категорически следует прекратить курение и злоупотребление алкоголем.

Необходимо обращать внимание пациентов на важность исключения из рациона обжаренной пищи. Stirban A. и соавт. (2007) установили повышение содержания продуктов гликирования в обжаренной пище по сравнению с отварной пищей, приготовленной из тех же компонентов и с той же калорийностью. Пища с высоким содержанием продуктов гликирования белка индуцирует эндотелиальную дисфункцию (это установлено с помощью метода лазер-допплерной флюорографии), что отрицательно влияет на vasa nervorum и состояние нервных волокон.

Патогенетическое лечение

Лечение альфа-липоевой кислотой

Альфа-липоевая (тиоктовая; 1,2-дитиолан, 3-пентаеновая) кислота является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот и играет существенную роль в процессе образования энергии в организме, способствует усвоению глюко-

зы мышцами. Альфа-липоевая кислота принимает непосредственное участие в обеспечении энергией скелетных мышц и головного мозга. Важным является то, что она свободно проходит через гематоэнцефалический барьер. Альфа-липоевая кислота повышает чувствительность тканей к инсулину. В организме альфа-липоевая кислота присутствует в разных органах, но особенно много ее в печени, почках, сердце. Альфа-липоевая кислота активно участвует в регуляции углеводного и липидного обменов, обладает липотропным эффектом, влияет на обмен холестерина, улучшает функциональную способность печени, проявляет дезинтоксикационный эффект при различных интоксикациях.

Альфа-липоевая кислота является также мощным естественным антиоксидантом, она ингибирует перекисное окисление липидов, уменьшает образование свободных радикалов и перекисных соединений, способствует увеличению запасов в организме основного антиоксиданта глютатиона, а также поддерживает действие антиоксидантов витаминов С и Е.

В настоящее время альфа-липоевая кислота рассматривается как наиболее активный патогенетический метод лечения диабетической нейропатии.

Основные механизмы положительного действия альфа-липоевой кислоты на состояние нервной системы обусловлены следующими эффектами:

- усиление функционирования антиоксидантной системы, уменьшение активности оксидативного стресса и образования агрессивных свободных радикалов. Установлено, что при оксидативном стрессе активируется фактор транскрипции NF-kB, который стимулирует выработку эндотелина-1, и это ведет к выраженному вазоспазму, нарушению функции эндотелия и ухудшению эндоневрального кровотока. Блокирование под влиянием альфа-липоевой кислоты образования свободных радикалов и активации транскрипционного нуклеарного фактора NF-kB улучшает состояние эндотелия и эндоневральный кровоток;
- предотвращение и уменьшение повреждения нервов при оксидативном стрессе за счет увеличения поглощения глюкозы в эндоневрии и повышения активности ферментов супероксиддисмутазы и супероксидкаталазы — ключевых ферментов антиоксидантной системы;
- улучшение энергетического метаболизма нейронов, нейропротективное действие;
- замедление процессов гликирования белков, предотвращение образования конечных продуктов гликирования, в том числе в нейронах;
- повышение чувствительности тканей к инсулину и улучшение утилизации глюкозы тканями;
- увеличение синтеза АТФ;
- устранение раздражающего влияния на нервные окончания избытка пировиноградной и альфа-кетоглютаровой кислоты;
- восстановление проводимости по нервам, в том числе в вегетативной нервной системе;
- уменьшение дислипидемии;
- торможение гюконеогенеза и кетогенеза;
- повышение активности фактора роста нервов и уменьшение тенденции к атрофии нервов.

Формы выпуска альфа-липоевой кислоты

1) Тиогамма® — таблетки, покрытые оболочкой.

Активное вещество: α-липоевая (тиоктовая) кислота — 600 мг.

Упаковка: 30 и 60 таблеток.

Тиогамма® содержит меглюминовую соль α-липоевой кислоты, которая пролонгирует действие альфа-липоевой кислоты, переносимость препарата хорошая, побочные реакции редкие.

Другие препараты содержат трометамоловую или этилендиаминовую соль α-липоевой кислоты, переносимость этих препаратов хуже, чаще отмечаются побочные эффекты.

Тиогамма®, раствор для инфузий во флаконах по 50 мл, защищенных от света.

Активное вещество: меглюминовая соль тиоктовой кислоты — 1167,7 мг, что эквивалентно 600 мг тиоктовой кислоты.

Тиогамма®, ампулы по 20 мл концентрата для приготовления инфузий.

Активное вещество: меглюминовая соль тиоктовой кислоты 1167,7 мг, что эквивалентно 600 мг тиоктовой кислоты.

2) Тиоктацид БВ — (быстрого высвобождения) — таблетки с содержанием в 1 таблетке 600 мг альфа-липоевой кислоты.

Особенностью этой формы альфа-липоевой кислоты является то, что при изготовлении таблеток использована технология повышенного высвобождения (high release), это обеспечивает быстрое и полное всасывание липоевой кислоты до приема пищи.

Тиоктацид — концентрат для приготовления раствора для инфузий в ампулах по 24 мл с содержанием в 1 ампуле 600 мг альфа-липоевой кислоты.

3) Эспа-липон — таблетки с содержанием в 1 таблетке 60 мг альфа-липоевой кислоты.

Эспа-липон — раствор для инъекций, ампулы по 24 мл, содержащие 600 мг альфа-липоевой кислоты.

4) Берлитион — таблетки с содержанием в 1 таблетке 600 мг альфа-липоевой кислоты.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Берлитион – раствор для инъекций, ампулы по 24 мл, содержащие 600 мг альфа-липоевой кислоты.

Препараты альфа-липоевой кислоты проявляют следующие выраженные положительные клинические эффекты:

- быстро и эффективно снимают боли, жжение и ощущение онемения в конечностях;
- положительно влияют на симптомы вегетативной нейропатии (уменьшают ее проявления);
- уменьшают риск внезапной сердечной смерти у пациентов с кардиальной автономной нейропатией;
- предотвращают угрозу ампутаций;
- улучшают качество жизни.

Препараты альфа-липоевой кислоты хорошо переносятся пациентами, особенно тиогамма), не требуют регулирования дозы.

Методика лечения диабетической нейропатии препаратами альфа-липоевой кислоты

При выраженных симптомах полинейропатии лечение начинают с ежедневного внутривенного капельного введения 600 мг альфа-липоевой кислоты в 100-150 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 2-3 недель (длительность инфузии 20-30 минут), в наиболее тяжелых случаях внутривенные инфузии продолжают 3-4 недели.

Альтернативная схема лечения: альфа-липоевая кислота 600 мг 3 раза в день внутрь в течение 3 недель, затем по 600 мг утром натощак в течение 2-3 месяцев.

После внутривенного введения продолжается лечение альфа-липоевой кислотой внутрь в суточной дозе 600 мг 1 раз в день за 30-40 минут до завтрака в течение 2-3 месяцев (допускается прием в течение 6 месяцев).

При адекватном контроле сахарного диабета может быть достаточно двух курсов лечения препаратами альфа-липоевой кислоты.

Перед назначением внутривенного введения альфа-липоевой кислоты необходимо произвести офтальмоскопию, так как наличие у пациента свежих кровоизлияний на глазном дне является противопоказанием для парентерального введения альфа-липоевой кислоты. Эффективность альфа-липоевой кислоты при диабетической нейропатии доказана в ряде исследований.

1. Исследование "ALADIN" (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) – Д.Циглер, Diabetologia (1995)38: 1425-1433 – в/в введение 600 мг альфа-липоевой кислоты в день в течение 3 недель больным СД привело к существенному уменьшению симптомов периферической нейропатии, не вызывая при этом значительных нежелательных реакций.
2. Исследование "ALADIN-II" – М.Рельянович и др., Free Rad. Res. (1999)31: 171-179 – положительный эффект в/в введения 600 мг липоевой кислоты на симптомы диабетической полинейропатии можно поддерживать последующей терапией с помощью 600 мг липоевой кислоты, принимаемой орально в течение нескольких месяцев, значительно улучшаются нейрофизиологические показатели.
3. Исследование "ALADIN-III" – Д.Циглер, Diabetes care (1999) 22 Diabetologia (1999)22: 196-1301. Пероральная терапия альфа-липоевой кислотой в суточной дозе 1800 мг в течение нескольких месяцев приводит к существенному уменьшению симптомов диабетической нейропатии у больных диабетом 2 типа.
4. Исследование "SYDNEY – SYmptomatic Diabetic NeuropathY trial" – А.Аметов и др. Diabetes care (2003)26: 770-776. В/в введение 600 мг ТА в течение 3 недель быстро уменьшает клинику диабетической полинейропатии и улучшает электрофизиологические показатели проводимости нервов.
5. Исследование «СИДНЕЙ II» - Д.Циглер, Diabetes care (2006)29: 2365-2370 – пероральное применение альфа-липоевой кислоты в течение 5 недель уменьшило нейропатические симптомы и неврологические дефициты у пациентов с диабетической полинейропатией.
6. Исследование "DEKAN" (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathy) – доказана эффективность альфа-липоевой кислоты в лечении автономной кардиальной нейропатии (ежедневный прием по 800 мг в течение 4 месяцев).
7. Исследование "ORPIL – Oral Pilot" – отмечен положительный терапевтический эффект перорального приема 1800 мг в сутки альфа-липоевой кислоты на симптомы диабетической полинейропатии.
8. Исследование М.Б.Анциферова и соавт. (2008): показана эффективность приема альфа-липоевой кислоты как в высокой дозе в течение короткого времени (1800 мг в сутки в течение 4 недель), так и в невысокой дозе в течение длительного времени (600 мг в сутки в течение 3 месяцев).

Препараты альфа-липоевой кислоты целесообразно применять также в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Альфа-липоевая кислота может применяться в сочетании с эссенциальными фосфолипидами (эссенциале).

Лечение альфа-липоевой кислотой значительно улучшает функциональное состояние печени. Кроме того, альфа-липоевая кислота применяется в комплексной терапии эректильной дисфункции при сахарном диабете (см. далее).

Лечение нейротропными витаминами группы В

В настоящее время доказана большая роль тиамина (витамина B1) и его активной формы тиаминдифосфата в нормальном функционировании нервных волокон. Как было показано выше, патогенез диабетической нейропатии многофакторный и значимую роль в ее развитии может играть дефицит тиамина.

Дефицит тиамина обнаружен как в эксперименте у крыс с сахарным диабетом, так и у пациентов с сахарным диабетом с полинейропатией и без нее (Berndt, 1997; Haviri, 1998). Tromalley P.J. и соавт. (2007) установили, что уровень тиамина в плазме крове уменьшен на 76% при сахарном диабете 1 типа и на 75% при сахарном диабете 2 типа и связали это с увеличенной почечной экскрецией тиамина. Клиренс тиамина у больных сахарным диабетом типа 1 выше в 24 раза, а у больных сахарным диабетом 2 типа — в 16 раз по сравнению со здоровыми людьми. Повышенная экскреция тиамина с мочой не только является причиной снижения его концентрации в крови, но и служит маркером поражения почек, а также приводит к дефициту тиамина в почечных клубочках, сетчатке, периферических нервах, что способствует повреждению этих тканей. Установлена также высокая корреляция между степенью дефицита тиамина и выраженностью эндотелиальной дисфункции.

Приведенные данные обосновывают необходимость коррекции дефицита тиамина у больных сахарным диабетом, особенно при развитии нейропатии. Однако восполнить дефицит тиамина только одной диетой невозможно. Согласно данным Немецкой ассоциации биофакторов, пациенту с сахарным диабетом необходимо потреблять не менее 5 мг тиамина в сутки. Для удовлетворения этой потребности больному следовало бы съедать в сутки большое количество продуктов, содержащих тиамин (например, около 2,5 кг хрустящих хлебцов или 14,3 кг очищенного риса, или 3,6 кг яичной лапши, или 7 кг картофеля). Разумеется, такой рацион неприемлем.

Прием внутрь витамина B_1 (тиамина) в виде обычной водорастворимой формы также не позволяет ликвидировать дефицит тиамина, так как количество ежедневно всасывающегося тиамина в кишечнике лимитировано величиной 5-10 мг. К тому же способность водорастворимого тиамина проникать через мембраны клеток невелика. Объясняется это сравнительно низкой биодоступностью пероральной водорастворимой формы тиамина в связи с особенностями ее всасывания.

Водорастворимый тиамин в концентрации до 2 ммоль/л всасывается в кишечнике активно в соответствии с механизмом насыщения, а по мере увеличения концентрации включается механизм пассивной диффузии, которая прогрессивно снижается с увеличением концентрации тиамина. Увеличение суточной дозы водорастворимого тиамина не приводит к увеличению его всасывания в кишечнике. Водорастворимый тиамин, принятый сверх 5-10 мг, разрушается в кишечнике ферментом тиаминазой.

Выходом из этой ситуации является применение жирорастворимой формы витамина B_1 (тиамина) — бенфотиамина, который восполняет дефицит тиамина и положительно влияет на течение диабетической нейропатии.

Следует отметить, что тиамин является активатором углеводного обмена, угнетает липолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, обладает антиоксидантной активностью, оказывает положительное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, обеспечивает энергией аксонплазматический транспорт. Тиамин блокирует прогрессирование диабетической полинейропатии.

Ранее лечение диабетической полинейропатии широко проводили водорастворимыми препаратами тиамина бромида или хлорида в виде форм, принимаемых внутрь (порошки) или в виде внутримышечных инъекций. В настоящее время предпочтение отдается жирорастворимой форме тиамина — бенфотиамину, обладающему следующими преимуществами:

- бенфотиамин всасывается в 7 раз (по некоторым данным даже в 10 раз) лучше по сравнению с водорастворимым тиамином, не разрушается под воздействием специфического фермента кишечника — тиаминазы;
- всасываемость бенфотиамина происходит пропорционально принятой дозе, биодоступность бенфотиамина составляет 90% от принятой дозы, водорастворимого тиамина — 10%;
- бенфотиамин обладает высокой проницаемостью и проходит через липофильные мембраны клеток пропорционально принятой дозе; по сравнению с водорастворимой формой тиамина бенфотиамин в значительно большей степени проникает в нервные волокна;
- бенфотиамин в 4 раза повышает активность фермента транскетолазы. Этот фермент обез-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

вреживает продукты ускоренного гликирования белков (Hammes H.P. и соавт., 2003).

Вышеназванные эффекты бенфотиамина послужили основанием для включения его в комплекс лечебных мероприятий при диабетической нейропатии. Имеется ряд исследований (более 15 открытых и 5 рандомизированных плацебо-контролируемых), в которых показана способность бенфотиамина тормозить прогрессирование диабетической нейропатии и даже вызывать ее обратное развитие. Впечатляющие результаты лечения диабетической нейропатии бенфотиамином получены в исследовании BENDIP (H.Straske, 2008). На протяжении 6 недель изучалась эффективность и безопасность двух доз бенфотиамина: 300 мг и 600 мг в день. Препарат значительно уменьшал боли, ощущение жжения и онемения в ногах. Эффективность препарата была более выражена в дозе 600 мг в сутки.

При увеличении продолжительности лечения более 6 недель отмечен более выраженный эффект бенфотиамина.

В исследовании J.Schmidt и соавт. (2002) показано, что прием бенфотиамина у 1154 больных с диабетической полинейропатией привел к значительному улучшению у 2/3 больных, причем прием бенфотиамина 2 раза в день по 150 мг эффективнее, чем однократный прием 150 мг.

По данным В.В.Городецкого (2004), при назначении бенфотиамина в дозе 300 мг в сутки интенсивность спонтанной боли в ногах при диабетической полинейропатии уменьшалась на 50%.

В настоящее время установлена способность бенфотиамина оказывать положительное терапевтическое действие на другие осложнения сахарного диабета (И.В.Гурьева, 2005).

В экспериментальных исследованиях на животных показано, что бенфотиамин защищает сетчатку при диабетической ретинопатии путем снижения содержания конечных продуктов гликирования. Бенфотиамин повышает содержание транскетолазы в сетчатке на 400% и улучшает состояние ее капилляров.

Имеются также данные об уменьшении нарушений почечной функции при экспериментальной диабетической нефропатии (Babaei-Jadidi, 2004).

Большой интерес представляет исследование R.G.Katare и соавт. (2010), показавшее способность бенфотиамина предотвращать диастолическую дисфункцию и сердечную недостаточность у крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Установлена эффективность лечения бенфотиамином алкогольной полинейропатии (H.Woelk, S.Lehrt, R.Bitsch и соавт., 1998; Е.И.Анисимова, А.Б.Данилов и соавт., 2001). И.А.Строков, К.И.Строкова, Ж.С.Албекова (2009) рекомендуют также применять бенфотиамин при алкогольной полинейропатии, синдроме мальабсорбции, хронической почечной недостаточности, что оправдано в связи со снижением при этих состояниях уровня тиамина в плазме и в клетках.

Бенфотиамин входит в состав препарата Мильгамма. В 1 драже мильгаммы содержится 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина.

Бенфотиамин, принятый внутрь, поступает в тонкий кишечник и всасывается пропорционально принятой дозе в отличие от водорастворимого тиамина (т.е. чем больше принято препарата, тем в большей степени он всасывается). Затем в слизистой оболочке тонкой кишки бенфотиамин подвергается воздействию фермента фосфатазы, от него отщепляется монофосфатная группа, что еще больше усиливает липофильность оставшейся части молекулы бенфотиамина — S-бензоилтиамина. Далее S-бензоилтиамин легко проникает в энтероциты и затем поступает в кровь. Из крови путем простой диффузии S-бензоилтиамин проникает в клетки-мишени, в том числе в нейроны. Далее под влиянием фермента тиоэстеразы S-бензоилтиамин превращается в тиамин, который фосфорилируется ферментом тиаминкиназой, в результате чего образуются активный коэнзим тиаина — тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат). После приема липофильного жирорастворимого бенфотиамина внутрь создается высокая концентрация тиамина и его активной формы тиаминдифосфата (тиаминпирофосфата) в плазме крови, эритроцитах и даже в спинномозговой жидкости, причем эта концентрация значительно выше той, которую способны создать водорастворимые формы тиамина. На фоне приема бенфотиамина концентрация тиаминпирофосфата возрастает на 430% больше, чем при введении водорастворимого тиамина. Бенфотиамин активно вмешивается в патогенетические механизмы диабетической нейропатии, причем установлено, что наиболее активно блокирует процессы гликирования белков нервного волокна и значительно тормозит процессы перекисного окисления липидов и образование агрессивных свободных радикалов и перекисей. Наряду с этим бенфотиамин увеличивает синтез макроэргических соединений в нервной ткани, активирует пентозофосфатный цикл и стимулирует синтез нуклеиновых кислот, способствуя процессам восстановления поврежденных нервных волокон. Сформировалось представление о том, что повышение активности транскетолазы под влиянием бенфотиамина является наиболее значимой составляющей комплексного положительного влияния бенфотиамина.

В состав таблетки препарата Мильгамма® входит также 100 мг пиридоксина гидрохлорида. Благодаря послойной методике нанесения действующих веществ, бенфотиамин и пиридоксин в препарате не взаимодействуют между собой.

Пиридоксин оказывает следующие положительные эффекты у больных сахарным диабетом:

- активирует белковый обмен, участвует в обмене аминокислот (является кофактором более 100 ферментов);
- участвует в биосинтезе нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина);
- препятствует накоплению токсичного для нервных клеток аммиака;
- угнетает образование конечных продуктов гликирования;
- способствует регенерации миелиновых волокон;
- принимает участие в синтезе катехоламинов, гистамина, гамма-аминомасляной кислоты и обеспечивает синаптическую передачу и процессы торможения;
- обладает антиагрегантным эффектом, участвует в гемопоэзе и метаболизме жиров;
- улучшает показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом.

Имеется также препарат Мильгамма в ампулах для внутримышечного введения. В 2 мл препарата содержится тиамина гидрохлорида 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 100 мг, цианкобаламина (витамина B12-1000 мкг; лидокаина — 20 мг). Совместимость компонентов мильгаммы обеспечивается наличием в растворе стабилизатора — гексацианоферрата калия, который в растворе диссоциирует на комплексный ион $[Fe(CN_6)]^{4-}$, именно он предотвращает распад и взаимодействие между собой витаминов B_1, B_6, B_{12}.

Компоненты препарата обладают следующими эффектами:

- тиамина гидрохлорид в этом препарате в виде водорастворимой соли имеет значительно более высокую биодоступность по сравнению с тиамином, принимаемым внутрь; участвует в проведении нервного импульса, способствует восстановлению нервной ткани, защищает нервные волокна от токсического действия продуктов перекисного окисления липидов; уменьшает продукцию конечных продуктов гликирования, уменьшает болевые ощущения;
- пиридоксин обеспечивает положительные эффекты, изложенные выше (см. препарат мильгамма драже);
- витамин B12 восстанавливает структуру миелиновой оболочки, уменьшает неврогенные боли, обладает анаболическим эффектом;
- лидокаин — усиливает обезболивающее действие витаминов группы В и делает менее болезненной внутримышечную инъекцию препарата. Совместимость компонентов инъекционной формы мильгамма достигается за счет наличия в препарате стабилизатора гексацианоферрата, который в растворе диссоциирует на комплексный ион [Fe(CN)6]4, этот ион предотвращает распад и взаимодействие между собой витаминов B1, B6, B12.

Высокая эффективность препарата Мильгамма® при диабетической нейропатии (периферической и автономной вегетативной) доказана в многочисленных исследованиях и она обусловлена его компонентами, в том числе бенфотиамином, о котором сказано выше.

Методика лечения диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма®

Лечение диабетической периферической полинейропатии:

- Мильгамма® по 1 таблетке 3 раза в день внутрь в течение 2 месяцев;
- в тяжелых случаях и при болевой форме полинейропатии лечение начинают с в/м инъекций мильгаммы по 2 мл 1 раз в день в течение 10 дней, в дальнейшем продолжается прием мильгаммы внутрь по 1 драже 3 раза в день в течение 2 месяцев.

Лечение диабетической автономной вегетативной нейропатии:

- по 2 мл глубоко в/м 1 раз в день 5-10 дней, затем по 2 мл через день 5 инъекций, затем по 2 мл через каждые 2 дня еще 5 инъекций.

Продолжение лечения производится пероральным приемом мильгаммы по 1 драже 3 раза в день в течение 4-6 недель. Повторный курс рекомендуется через 6-12 месяцев.

Мильгамма® может быть рекомендована не только для лечения диабетической периферической полинейропатии и автономной вегетативной нейропатии, но также для лечения неврологических проявлений остеохондроза, невралгий и невритов, парезов лицевого нерва, ретробульбарного неврита, ганглионитов (включая опоясывающий лишай), алкогольной и других полинейропатий, ночных мышечных судорог.

В последние годы появился препарат *Мильгамма моно 300*, который содержит 300 мг бенфотиамина в 1 таблетке. Благодаря высокой биодоступности бенфотиамина Мильгамма моно 300 способствует устранению тиаминовой недостаточности при сахарном диабете, блокирует основные механизмы повреждения нервных клеток, нервных волокон

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

при гипергликемии, значительно уменьшает дисфункцию эндотелия, предупреждает развитие микро- и макроангиопатий, нейропатий, индуцируемых продуктами гликирования, замедляет прогрессирование осложнений сахарного диабета.

Мильгамма моно 300 применяется не только для лечения диабетической полинейропатии, но может входить в состав комбинированной терапии заболеваний, сопровождающихся дисфункцией эндотелия (метаболический синдром, ожирение, клинические проявления атеросклероза, алкогольная кардиопатия).

При диабетической полинейропатии его назначают после курсов лечения инъекционной формой препарата Мильгамма® и/или препаратом Мильгамма® драже.

Мильгамма® моно 300 рекомендуется для длительного применения. Назначается по 1 таблетке в день, для лечения нейропатии рекомендуется прием в течение 4 недель. Далее следует поддерживающая терапия, длительность которой определяется в зависимости от ответной реакции организма на проведенное лечение.

Приводим схему лечения диабетической полинейропатии Б.Н.Маньковского (2007), в которой главными компонентами являются препарат альфа-липоевой кислоты тиогамма и бенфотиамин (в составе препарата мильгамма):

а) лечение легкой формы диабетической полинейропатии:
- Тиогамма® (альфа-липоевая кислота) 600 мг внутрь 1 раз в сутки утром натощак в течение 2 месяцев;
- Мильгамма® с бенфотиамином по 1 драже внутрь 3 раза в сутки 4 недели;

б) лечение диабетической полинейропатии средней степени тяжести:
- Тиогамма® (альфа-липоевая кислота) 600-1200 мг 1 раз в день внутривенно капельно 10-15 дней, затем 600 мг внутрь 1 раз в день натощак 2-4 месяца;
- Мильгамма® в инъекциях по 2 мл 1 раз в день внутримышечно 10 дней, затем мильгамма по 1 драже 3 раза в сутки 4 недели;

в) лечение тяжелой формы диабетической полинейропатии:
- Тиогамма® (альфа-липоевая кислота) — 1200 мг 1 раз в день внутривенно капельно 15 дней, затем Тиогамма® в драже 1200-1800 мг 1 раз в сутки внутрь утром натощак 2-4 месяца;
- Мильгамма® (инъекции) 2 мл 1 раз в сутки внутримышечно 10 дней, затем мильгамма внутрь по 1 драже 2-3 раза в сутки 4-6 недель;
- габагамма 900-3600 мг в сутки в индивидуально подобранной дозе, разделенной на 3 приема.

Можно воспользоваться трехступенчатой схемой терапии диабетической полинейропатии профессора Штраке и профессора Саксе (Германия):
- 1-я ступень. Начальная терапия: мильгамма по 2 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней и мильгамма внутрь по 1 драже 3 раза в день не менее 3 недель. Продолжение терапии: мильгамма по 1 драже 2 раза в день не менее 4 недель.
- 2-я ступень (при толерантности к лечению по 1-й схеме). Начальная терапия: тиогамма (1 ампула или 1 флакон = 600 мг альфа-липоевой кислоты) внутривенно капельно 600-1200 мг ежедневно в течение 2-4 недель. Продолжение терапии: тиогамма 2-3 таблетки натощак в течение 2-4 недель.
- 3-я ступень (применяется при тяжелом течении диабетической полинейропатии). Начальная терапия: тиогамма (1 ампула или 1 флакон = 600 мг альфа-липоевой кислоты) внутривенно капельно 600-1200 мг ежедневно + мильгамма 1 драже 3 раза в сутки не менее 3 недель. Продолжение терапии 1 драже 2 раза в сутки + тиогамма 2-3 таблетки натощак в течение 4-6 недель.

Лечение диабетической полинейропатии другими нейротропными витаминными препаратами

- Нейро-В-форте — в 1 таблетке препарата содержится 100 мг тиамина гидрохлорида и 100 мг пиридоксина. Препарат принимается по 1 таблетке в день в течение 4-6 недель.
- Нейромультивит — в 1 таблетке препарата содержится тиамина гидрохлорида 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 200 мг, цианкобаламина (витамина B_{12}) 200 мкг. Для лечения полинейропатии диабетической и другой этиологии, люмбаго, невралгий тройничного нерва, пареза лицевого нерва, ишиаса, люмбаго, межреберной невралгии нейромультивит принимают по 1 таблетке 1-3 раза в день в течение 3-4 недель.

Учитывая вышеизложенные преимущества бенфотиамина по сравнению с обычным тиамином целесообразно сочетать лечение нейромультивитом (в его составе обычный водорастворимый тиамин) с мильгамма моно-300 (в его составе бенфотиамин жирорастворимый).

Многие пациенты, страдающие диабетической полинейропатией, получают монотерапию инъекциями витамина B_6.

Пиридоксин (витамин B_6) — основной активатор белкового обмена, участвует в метаболизме аминокислот (пиридоксин служит кофактором более 100 ферментов), биосинтезе нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина), препятствует накоплению токсического аммиака, угнетает образование конечных продуктов гликирования, способствует регенерации миелиновых волокон. Принимая участие в синтезе катехоламинов, гистамина, ГАМК, пиридоксин обеспечивает синаптическую передачу и процессы торможения. Помимо нейротропного действия, препарат обладает другими эффектами: антиагрегантным, индуцирующим процессы кроветворения и метаболизма жиров, улучшает показатели липидного обмена у больных СД. Препарат назначается внутримышечно в виде 1% или 5% раствора по 100-200 мг/сут, курс лечения состоит из 10-25 инъекций.

Однако следует отметить, что монотерапия витамином B_6 (пиридоксином), конечно, менее эффективна по сравнению с комплексными нейротропными поливитаминными препаратами, изложенными выше.

Лечение препаратом келтикан комплекс

Келтикан комплекс содержит а 1 капсуле 50 мг уридинмонофосфата, 3 мкг витамина B_{12}, 400 мкг фолиевой кислоты.

Уридинмонофосфат способствует ускорению регенерации нервов и повышает скорость нервного проведения. Фолиевая кислота и витамин B_{12} необходимы для образования миелиновых оболочек, поддерживают целостность мембран нервных клеток, способствуют катаболизму гомоцистеина, синтезу фосфолипидов и пиримидиновых нуклеотидов.

Колтикан комплекс способствует восстановлению поврежденных нервных волокон при заболеваниях позвоночника и периферических нервов, в том числе при диабетической нейропатии.

Препарат принимается по 1 капсуле в день во время еды в течение 20 дней. При необходимости курс повторяют.

Восполнение дефицита магния

Потребность в магнии для женщин в норме составляет 300 мг в день, для мужчин — 350-450 мг в день. Практически у всех пациентов с сахарным диабетом отмечается в разной степени выраженный дефицит магния. В последние годы обсуждается взаимосвязь дефицита магния и развития ретинопатий, нейропатий, ангиопатий при сахарном диабете.

Симптомы магниевого дефицита в организме можно сгруппировать следующим образом:

- церебральные симптомы (давящая головная боль, головокружение, снижение способности концентрировать внимание, снижение памяти, наклонность к депрессии);
- сердечно-сосудистые симптомы (боли в области сердца, тахикардия, различные аритмии, повышенная склонность к тромбозам, нарушения микроциркуляции, наклонность к артериальной гипертензии);
- нарушение мышечного тонуса (мышечные судороги в шейно-затылочной области, мышц спины, лица; парестезии конечностей; судороги икроножных мышц, стоп, кистей);
- висцеральные симптомы (диффузные боли в животе, желудочно-кишечные спазмы, тошнота, рвота, спазм сфинктера Одди, запоры, пилороспазм, бронхоспазм).

Восстановление уровня внутриклеточного магния приводит к восстановлению чувствительности тканей к инсулину, снижению гликемии, улучшению поступления глюкозы в мышцы, гепатоциты.

Применение магнийсодержащих препаратов уменьшает симптомы магниевого дефицита, улучшает функциональное состояние миокарда, нервной системы, улучшает течение диабетической нейропатии, ретинопатии, нефропатии, проявляет антиаритмический эффект.

В комплексной терапии диабетической нейропатии целесообразно применение препарата магнерот, который содержит в 1 таблетке 500 мг оротата магния (32,8 мг магния). Магнерот назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4-6 недель.

Т.Е.Чернышова и соавт. (2000) показали эффективность лечения магнийсодержащими препаратами больных сахарным диабетом с автономной вегетативной кардиопатией. Отмечена положительная динамика вариабельности сердечного ритма и ортостатической пробы.

Для восстановления дефицита магния можно воспользоваться препаратом *Магне B_6*, в 1 таблетке содержится магния лактата 470 мг и пиридоксина (витамина B_6) 5 мг. Магне B_6 назначают по 2 таблетке 2-3 раза в день.

Лечение ипидакрином (нейромидином)

Ипидакрин (нейромидин) сочетает одновременно нейрометаболическое действие и ноотропный эффект.

Механизм действия ипидакрина:

- блокирует K-каналы, что приводит к стимуляции выброса ацетилхолина в ацетилхолинэрги-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ческих синапсах и обеспечению передачи нервного импульса на протяжении всего нервного импульса;
- ингибирует ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразу, что уменьшает разрушение ацетилхолина, повышает его содержание в синаптической щели и улучшает проведение импульса в холинергических синапсах;
- блокирует натриевые каналы, что обусловливает слабый седативный и болеутоляющий эффекты.

Под влиянием лечения ипидакрином проявляются следующие клинические эффекты:
- со стороны периферической нервной системы: улучшение проведения импульса в нервно-мышечном синапсе, нормализация мышечного тонуса и чувствительности, уменьшение мышечной слабости; улучшение передачи нервного импульса в гладкой мускулатуре;
- со стороны центральной нервной системы: улучшение памяти и познавательных (когнитивных) функций; снижение астенических и вегетативных проявлений после органического поражения центральной нервной системы (травмы, инсульта, инфекций); уменьшение воздействия нейротоксических веществ.

Основными показаниями к назначению ипидакрина являются:
- полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.);
- мононейропатия, радикулопатии;
- атонии кишечника, мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь;
- травмы головного мозга с парезами и плегиями;
- нейроинфекция — энцефалит, миелит;
- дегенеративные и демиелинизирующие заболевания нервной системы (амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз);
- ухудшение памяти различного происхождения (в том числе болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие).

Ипидакрин (нейромидин) выпускается в таблетках по 20 мг и ампулах по 1 мл в виде раствора для внутримышечных и подкожных введений с содержанием в 1 мл 5 мг или 15 мг ипидакрина.

При выраженной диабетической нейропатии рекомендуется применять его вначале внутримышечно по 1 мл (15 мг) 1 раз в день 10-20 дней, затем продолжить лечение, принимая внутрь таблетки по 20-40 мг 2-3 раза в сутки 30-40 дней (курсы повторяют через 1-2 месяца).

Возможные побочные эффекты при лечении ипидакрином: гиперсаливация, спазмы желудочно-кишечного тракта, диарея, тошнота, рвота, брадикардия, гиперкинезы, гипертонус мышц, головокружение, бессонница, аллергические реакции.

Противопоказания к лечению ипидакрином (нейромидином):
- эпилепсия;
- экстрапирамидные расстройства;
- гиперкинезы;
- лактация;
- бронхиальная астма;
- стенокардия;
- выраженная брадикардия;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- вестибулярные расстройства;
- беременность (может повысить тонус матки и вызвать преждевременные роды).

Лечение депротеинизированным гемодериватом (актовегином)

Актовегин — это депротеинизированный гемодиализат из крови телят с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот. Актовегин содержит около 30% органических веществ (пептиды, аминокислоты, нуклеозиды), промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, липиды, олигосахариды, а также различные микроэлементы и 5 макроэлементов (Na, P, Ca, Mg, Si). Для актовегина характерны следующие механизмы действия, оказывающие благоприятное влияние на течение диабетической ретинопатии:
- улучшается транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях, активируются процессы аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки;
- ускоряется синтез углеводов и белков, проявляется инсулиноподобное действие инсулина;
- проявляется антиоксидантное действие, так как входящий в состав актовегина фермент супероксиддисмутаза является ключевым ферментом антиоксидантной защиты клеток;
- улучшается микроциркуляция;
- проявляется антигипоксическая активность;
- повышаются энергетические ресурсы нейронов, что препятствует их гибели.

В связи с указанными эффектами актовегина целесообразно его применение в комплексной терапии диабетической нейропатии.

При лечении актовегином пациентов с диабетической полинейропатией проявляются следующие положительные клинические эффекты:
- увеличение скорости проведения возбуждения по нервам;

- оживление сухожильных рефлексов;
- улучшение болевой, вибрационной и тактильной чувствительности;
- уменьшение выраженности болевого синдрома;
- исчезновение парестезий;
- увеличение силы мышц;
- увеличение расстояния, которое может пройти пациент.

Кроме того, при лечении актовегином проявляется нейропротективный эффект и ноотропное действие.

Формы выпуска актовегина:

- таблетки по 200 мг;
- раствор для инфузий во флаконах по 250 (1000 мг) и 500 мл (2000 мг);
- в ампулах по 2, 5 и 10 мл 4% раствора для инъекций внутривенных, внутримышечных (1 мл содержит 40 мг препарата).

Для лечения диабетической полинейропатии рекомендуется вводить внутривенно 250-500 мл раствора для инфузий или 50 мл раствора для инъекций (2000 мг препарата) в сутки внутривенно капельно на протяжении 3 недель с последующим переходом на таблетированную форму 200 мг 3 раза в день внутрь в течение 2-3 месяцев. Существует также методика перорального лечения актовегином по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в день 4 недели, далее по 1 таблетке (200 мг) длительно (2-3 месяца и дольше).

Эффективность актовегина в лечении диабетической нейропатии доказана в ряде исследований (Poremba, Krott, 1984; Jansen, 1987; Яворская В.А., Гребенюк А.В., 2000).

При синдроме диабетической стопы методика лечения аналогичная, при наличии язвенного процесса в области стопы дополнительно применяются формы актовегина для наружного применения.

При лечении актовегином возможны аллергические реакции.

Снижение активности сорбитолового шунта метаболизма глюкозы (лечение ингибиторами альдозредуктазы)

Ингибиторы альдозредуктазы (ключевого фермента сорбитолового шунта) препятствуют образованию и накоплению в нервных волокнах сорбитола, снижению в них концентрации миоинозитола, N+K+-АТФ-азы и фосфоинозитола. Ингибиторы альдозредуктазы способствуют улучшению функционального состояния нервов и позволяют быстрее купировать болевой синдром. Изучение этой группы препаратов началось около 30 лет назад. К ингибиторам альдозредуктазы относятся изодибут, сорбитинил, толрестат, поналрестат, которые назначали в дозе 1,5 г в сутки (3-4 таблетки в день). В первоначальных исследованиях были получены положительные результаты лечения ингибиторами альдозредуктазы диабетической полинейропатии. Однако метаанализ клинических исследований, проведенный Chalk и соавт. в 2007 г., показал отсутствие значимого эффекта этой группы препаратов при диабетической нейропатии по сравнению с плацебо. Кроме того, была установлена гепатотоксичность и другие побочные эффекты ингибиторов альдозредуктазы.

В настоящее время единственным ингибитором альдозредуктазы, разрешенным для клинического применения только в США и Японии, является *эпалрестат*. В Беларуси, России, странах Европы эпалрестат не зарегистрирован.

Лечение болевого синдрома при диабетической нейропатии

Для диабетической нейропатии чрезвычайно характерна нейропатическая боль, усиливающаяся ночью или в состоянии покоя. Боль при диабетической нейропатии значительно ухудшает качество жизни пациента, так как нарушает сон, снижает общую повседневную активность и трудоспособность, настроение и даже может вызвать развитие депрессии. Довольно часто изложенное выше лечение диабетической нейропатии не приводит к исчезновению нейропатической боли, хотя у многих пациентов может значительно ее уменьшить.

Появление боли при диабетической полинейропатии обусловлено поражением тонких сенсорных волокон, ответственных за болевую чувствительность, при этом из пораженных нервов поступает в центральную нервную систему большое количество импульсов.

В лечении болевого синдрома при диабетической полинейропатии можно выделить следующие направления:

- патогенетическое лечение диабетической нейропатии, направленное на улучшение метаболических процессов в пораженных нервах и их функционального состояния;
- немедикаментозные методы лечения (хирургическая декомпрессия малоберцового нерва, лазерная терапия, акупунктура, магнитотерапия, чрескожная электронейростимуляция);
- фармакотерапия нейропатической боли.

При отсутствии достаточного эффекта от мероприятий первых двух направлений, а нередко

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и одновременно с ними используется третье направление. Следует отметить, что у большинства больных с диабетической полинейропатией фармакотерапия нейропатической боли играет ведущую роль.

Основными группами препаратов для лечения нейропатической боли при диабетической нейропатии являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды и местные анестетики.

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты

Механизм действия трициклических антидепрессантов заключается в том, что они блокируют обратный захват норадреналина и серотонина в пресинаптических нейронах, что активирует нисходящие центральные антиболевые влияния и тормозит прохождение боли по афферентным путям в центральные отделы, воспринимающие боль. Были проведены сравнительные исследования по эффективности различных трициклических антидепрессантов. Наиболее эффективным препаратом, уменьшающим боль, оказался амитриптилин. Лечение амитриптилином начинают с дозы 25 мг/сут (есть рекомендации начинать с дозы 10 мг/сут) и постепенно титровать дозу до 75 мг-100 мг и даже до 150 мг в сутки. Амитриптилин не только блокирует обратный захват норадреналина и серотонина в пресинаптических нейронах, но также блокирует постсинаптические мускариновые, холинергические, альфа-1-адренергические и гистаминовые рецепторы. Это может приводить к побочным эффектам: сухости во рту, тахикардии, запору, задержке мочеиспускания, сонливости, головокружениям, снижению артериального давления. У пожилых пациентов амитриптилин может вызвать нарушение равновесия и когнитивные нарушения. Следует соблюдать осторожность при лечении трициклическими антидепрессантами пациентов с сердечной патологией, глаукомой, затруднением мочеискускания, особенно у мужчин с гиперплазией предстательной железы.

Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Эта группа антдепрессантов имеет значительно более благоприятный профиль переносимости по сравнению с трициклическими антидепрессантами. Однако исследования Ziegler D. (2008), Chong M.S. и соавт. (2007) и др. показали ограниченную эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в лечении нейропатической боли (в частности, это относится к флуоксетину, пароксетину). В настоящее время группа селективных ингибиторов обратного захва́та серотонина в лечении нейропатической боли применяется редко.

Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Из этой группы антидепрессантов обсуждаются два препарата для лечения болевой формы диабетической полинейропатии: венфлаксин (велаксин) и дулоксетин. Эти препараты являются селективными ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптических нейронах, кроме того, они слабо подавляют захват дофамина, не обладая значимым сродством к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам.

Противоболевая активность венфлаксина и дулоксетина обусловлена активацией нисходящих серотонинергических и норадренергических проводящих путей, подавляющих ощущение боли в центральной нервной системе.

Венфлаксин (велаксин) выпускается в таблетках по 37,5 и 75 мг, и в капсулах-ретард по 75 и 150 мг. Наиболее часто рекомендуемая доза 75 мг в сутки в 2-3 приема, возможно увеличение при необходимости суточной дозы до 150 мг (в этом случае обычно принимают капсулы-ретард 150 мг 1 раз в сутки).

В нескольких исследованиях показано достоверное уменьшение боли при диабетической нейропатии по сравнению с плацебо (Davis J.L., Smith R.L., 1999; Rowbotham M.C. и соавт., 2004; Kadirogly A.K. и соавт., 2008; Lithner F., 2000). В ходе лечения венфлаксином обнаруживались побочные эффекты: тошнота, бессонница, сонливость, головокружение, запоры, слабость, у мужчин – ретардированная эякуляция.

Значительно большее распространение в лечении болевой формы диабетической полинейропатии получил *дулоксетин*. В исследованиях, выполненных Goldstein D.J. и соавт. (2005), Raskin J. и соавт. (2006); Wasan A.D. и соавт. (2009); Sultan A. и соавт. (2008), выполненных с позиций доказательной медицины, установлена высокая эффективность и безопасность дулоксетина при болевой форме диабетической полинейропатии. Дулоксетин значительно уменьшает боли, в том числе ночные, улучшает качество жизни.

Дулоксетин выпускается в виде препарата *симбалта* в капсулах по 30 мг и 60 мг и *интрив* в

капсулах по 20 мг. Показаниями для назначения дулоксетина являются депрессия, болевая форма диабетической нейропатии, недержание мочи у женщин на фоне стресса. Начальная доза при депрессии и диабетической ретинопатии 60 мг 1 раз в день, в последующем при необходимости возможно увеличение дозы до 120 мг 1 раз в сутки. Показано, что дулоксетин при курсовом лечении 12 недель в дозе 60 мг 2 раза в сутки или 120 мг 1 раз в сутки эффективен и безопасен. Очень важно отметить в практическом плане, что дулоксетин эффективен вне зависимости от пола, возраста, типа сахарного диабета и длительности диабетической полинейропатии. Переносимость препарата хорошая, негативного влияния на сердечно-сосудистую систему дулоксетин не оказывает. При нарушении функции печени и почек доза препарата должна быть уменьшена. При декомпенсированной глаукоме и беременности дулоксетин противопоказан.

Дулоксетин включен в алгоритм лечения нейропатической боли, предложенный согласительной комиссией в Торонто в 2011 г., и в «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов (2017). В метаанализе Quilici S. и соавт. (2009) показана сопоставимость эффективности дулоксетина с гапапентином и прегабалином.

Антиконвульсанты (противосудорожные средства)

Препаратом из группы антиконвульсантов первого поколения является *карбамазепин.* Он блокирует натриевые каналы и ингибирует эктопическую активность в пресинаптических сенсорных нейронах, с чем связан противоболевой эффект карбамазепина при болевой форме диабетической полинейропатии, однако в связи с выраженными побочными эффектами (сонливость, атаксия, мышечная слабость, иногда дизартрия, головокружение и др.) карбамаземин для лечения диабетической нейропатии (болевой формы) применяется редко в настоящее время. Имеются единичные работы об эффективности противосудорожного препарата вальпроата в лечении болевой формы диабетической нейропатии (Kochar D.K. и соавт., 2004).

Наиболее высокая противоболевая эффективность при диабетической полинейропатии установлена и доказана в крупных плацебоконтролирумых, рандомизированных исследованиях у антиконвульсантов второго поколения *габапентина* и *прегабалина.* Механизм действия этих препаратов заключается в том, что они связываются с альфа-2-дельта субъединицей кальциевых каналов периферических сенсорных нейронов. Это в свою очередь нарушает поступление ионов кальция в пресинаптический нейрон и далее ведет к уменьшению высвобождения основных медиаторов боли (субстанции P, глутамата, норадреналина) перевозбужденными нейронами, уменьшается передача болевого сигнала в центральную нервную систему. В итоге уменьшается боль. Кроме того, габапентин и прегабалин по химической структуре близки к ГАМК (гамма-аминомасляной кислоте), которая выполняет функцию тормозного медиатора в центральной нервной системе. Оба препарата отличаются высокой эффективностью при болевой форме диабетической полинейропатии и неплохой переносимостью. Однако все же возможны побочные эффекты: головокружение, легкая сонливость, усталость, сухость во рту, трудность концентрации внимания.

Противоболевой эффект габапентина и прегабалина при диабетической нейропатии начинает проявляться уже к концу первой недели лечения.

Габапентин выпускается в виде следующих препаратов:

- габагамма — капсулы по 100, 300, 400 мг;
- тебантин — капсулы по 100, 300, 400 мг;
- нейронтин — капсулы по 100, 300, 400 мг, таблетки по 600 и 800 мг.

Схема подбора дозы габапентина для лечения болевой формы диабетической полинейропатии представлена в табл. 90.13.

Прегабалин (лирика) — выпускается в капсулах по 75 и 150 мг. Назначается в стартовой дозе 150 мг в сутки в 2 приема с возможным увеличением

Таблица 90.13. Дозирование габапентина при лечении диабетической полинейропатии

	Утро	День	Вечер	Всего за сутки
1 день			300	300
2 день	300		300	600
3 день	300	300	300	900
4, 5 день	300	300	600	1200
6, 7 день	600	300	600	1500
8, 9 день	600	600	600	1800
10, 11 день	600	600	900	2100
12, 13 день	900	600	900	2400
14, 15 день	900	900	900	2700
16, 17 день	900	900	1200	3000
18, 19 день	1200	900	1200	3300
20, 21 день	1200	1200	1200	3600

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

дозы (при необходимости) через 7 дней до 300 мг в сутки. Максимальная доза прегабалина составляет 600 мг в сутки.

В настоящее время начал применяться для лечения болевой диабетической нейропатии новый антиконвульсант *лакозамид* в дозе 200-600 мг/сут.

Центральные анальгетики

Трамадол – является центральным аналгетиком со смешанным механизмом действия. Он слабо связывается с «мю», «каппа» и «дельта»-опиатными рецепторами и, кроме того, подавляет обратный захват серотонина и норадреналина. Вероятность злоупотребления трамадолом значительно меньшая, чем при применении опиоидов. В терапевтических дозах практически не угнетает дыхательный центр.

Формы выпуска трамадола:

- трамадол: таблетки и капсулы по 50 мг; таблетки ретард 100 мг; 10% раствор для приема внутрь во флаконах по 10, 20, 50 и 100 мл; 5% раствор для инъекций в ампулах по 1, 2 и 10 мл;
- трамал – капсулы по 50 мг, таблетки ретард 100, 150, 200 мг; 10% раствор для приема внутрь во флаконах по 10 мл; 5% раствор для инъекций в ампулах по 1 и 2 мл; суппозитории 100 мг.

Рекомендуется начинать лечение трамадолом с низких доз – 50 мг 1 или 2 раза в день и затем титровать каждые 3-7 дней до максимальной дозы 100 мг 4 раза в день, лицам пожилого возраста рекомендуется не превышать суточную дозу 300 мг.

К лечению трамадолом прибегают в тех случаях, когда на предыдущих этапах лечения болевой диабетической нейропатии с использованием дулоксетина и антиконвульсантов не удалось купировать болевой синдром.

В рандомизированных контролируемых исследованиях (Harati Y. и соавт., 1998; Sindrup S. и соавт., 1999) показано, что трамадол в суточной дозе до 400 мг весьма существенно уменьшал болевой синдром при диабетической полинейропатии, повышал физическую активность пациентов и улучшал качество их жизни.

При лечении трамадолом возможны побочные эффекты: головокружение, сонливость, снижение артериального давления, тошнота, запор.

Трамадол входит в состав комбинированного препарата залдиар, который содержит в 1 таблетке трамадол 37,5 мг и парацетамола 325 мг. Парацетамол является анальгетиком, который имеет следующие механизмы действия:

- блокада циклооксигеназы-3 в центральной нервной системе;
- снижение образования брадикинина, свободных радикалов, простагландинов;
- нарушение проведения болевых импульсов (экстра- и проприоцептивных);
- повышение порога возбудимости таламических центров боли и терморегуляции;
- влияние на канабиноидные рецепторы, играющие значительную роль в контроле боли.

Сочетание в залдиаре трамадола и парацетамола может оказать более выраженный противоболевой эффект, чем применение компонентов препарата по отдельности. Залдиар рекомендуется принимать по одной таблетке 3-4 раза в день, максимальная суточная доза составляет 8 таблеток. В большинстве случаев уменьшение болей наступает при приеме 2-3 таблеток в сутки. Переносимость залдиара хорошая, побочные эффекты наблюдаются редко.

Следует отметить результаты двойного плацебоконтролируемого исследования (Freeman R. и соавт., 2006), в котором проводилось лечение болевой формы диабетической полинейропатии комбинированным препаратом трамадол/парацетамол в течение 66 дней. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата. А.Б.Данилов и Т.Р.Жаркова (2007) проводили более короткие курсы лечения препаратом залдиар и констатировали высокую противоболевую эффективность залдиара уже через 2-3 дня лечения в дозе 2-3 таблетки в день.

Флупиртин (катадалон). Прототип нового класса неопиоидных анальгетиков центрального действия – селективных активаторов нейрональных калиевых каналов. Обезболивающее действие обусловлено непрямым антагонизмом в отношении NMDA-рецепторов, активацией нисходящих механизмов модуляции боли и ГАМК-ергических процессов. В результате сдерживается формирование ноцицептивной сенситизации (болевой чувствительности) и феномена «взвинчивания» (нарастания нейронального ответа на повторные болевые стимулы), что предотвращает усиление боли, переход ее в хроническую форму, а при уже имеющемся хроническом болевом синдроме ведет к снижению ее интенсивности. Установлено также модулирующее влияние на восприятие боли через нисходящую норадренергическую систему.

Антиспастическое действие на мышцы обусловлено блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящим к снятию мышечного напряжения. Нейропротективное действие связано с защитой нервных структур от токсического влияния высоких концентраций ионов внутриклеточного кальция.

Не отмечено развития зависимости и привыкания.

Катадалон выпускается в капсулах по 100 мг. Препарат обладает центральным обезболивающим

и миорелаксирующим эффектами. Назначают по 100 мг 3-4 раза в день при острой и хронической боли, сопровождающейся мышечными спазмами. Такая ситуация может встречаться при диабетической полинейропатии. Могут встречаться побочные эффекты: слабость, головокружение, изжога, тошнота, запор, нарушения сна, кожный зуд. Не разрешается одновременное применение флупиртина с карбамазепином и парацетамолом в связи с усилением побочных эффектов флупиртина, карбамазепина, парацетамола.

Доказательной базы по эффективности применения флупиртина и других миорелаксантов (сирдалуда, мидокалма) при болевой форме диабетической полинейропатии не существует, широкого применения эти препараты при диабетической нейропатии не получили.

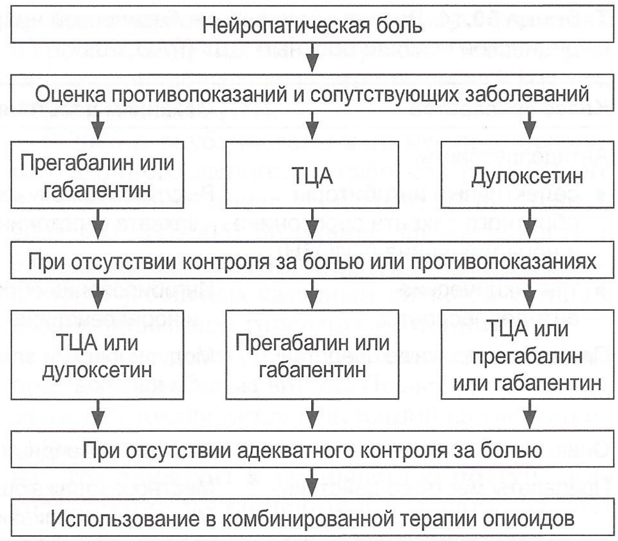


Рис. 90.2. Алгоритм лечения нейропатической боли (Согласительная комиссия, Торонто, 2011). ТЦА – трициклические антидепрессанты.

Местные анестетики

Наибольшее распространение в лечении болевой формы диабетической полинейропатии из местных анестетиков получил капсаицин, который получают из стручков красного жгучего перца. Механизм действия капсаицина основан на значительном снижении выделения субстанции Р из окончаний периферических чувствительных нервов. Обычно применяются крем, гель или шариковые аппликаторы, содержащие активное вещество в концентрациях 0,025%, 0,050%, 0,075%. Капсаицин наносится на болезненную область 4 раза в день в течение 2-3 и более недель. Возможны побочные эффекты: в месте нанесения капсаицина могут появиться жжение, зуд, покраснение кожи.

В качестве местного анестетика иногда применяют пластыри и гели с 5% содержанием лидокаина, который блокирует движение ионов натрия через клеточную мембрану нейронов, что предотвращает распространение потенциала действия и в конечном итоге уменьшает боль. На область, в которой ощущается боль, накладывают 2-4 пластины в течение 2-4 недель. Имеются открытые исследования, доказавшие клиническую эффективность пластин с лидокаином в лечении болевой формы диабетической полинейропатии.

Встречаются единичные сообщения об уменьшении боли при диабетической полинейропатии после инъекций токсина ботулизма типа А (он тормозит афферентную ноцицептивную активность в периферических сенсорных нервных волокнах и тем самым уменьшает боль).

Описаны положительные результаты при местном использовании спрея нитроглицерина на ногах во время сна у пациентов с выраженными болями вследствие диабетической полинейропатии.

В 2011 г. согласительная комиссия в Торонто, посвященная стандартизации методов оценки автономной кардиальной нейропатии и методам лечения форм вегетативной нейропатии и нейропатической боли с позиций доказательной медицины, предложила алгоритм лечения нейропатической боли. Алгоритм представлен на рис. 90.2.

В алгоритме представлены последовательные этапы выполнения лечебных мероприятий по купированию нейропатической боли.

В качестве первого этапа рекомендуется монотерапия прегабалином или габапентином (наиболее предпочтительно) или трициклическим антидепрессантом (амитриптилином), или дулоксетином.

При отсутствии контроля за болью или при наличии противопоказаний рекомендуется перейти на второй этап, предполагающий комбинацию препаратов первого ряда. Наиболее целесообразна комбинация габапентина и дулоксетина.

В последующем при отсутствии адекватного контроля за болью к комбинированной терапии добавляются анальгетики центрального действия (обычно трамадол).

В табл. 90.14 приведено лечение болевой диабетической нейропатии, рекомендуемое Российской ассоциацией эндокринологов (2017).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 90.14. Лечение болевой диабетической нейропатии («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (РАЭ, 2017)

Класс препаратов	Механизм действия	Препараты
Антидепрессанты		
• селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗН)	Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин 60 мг/сутки
• трициклические антидепрессанты	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Амитриптилин 25-150 мг/сут
Противосудорожные средства	Модулирование электрического потенциала Са-каналов	Прегабалин 150-600 мг/сут Габапентин 300-3600 мг/сут Карбамазепин 200-800 мг/сут
Опиаты	Блокада опиоидных рецепторов	Трамадол 100-400 мг/сут
Препараты местного действия	Местнораздражающие Местнообезболивающие	Капсаицин Лидокаин

Коррекция дислипидемии

Для больных сахарным диабетом чрезвычайно характерны следующие изменения липидного профиля: увеличение содержания в крови триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, уменьшение уровня липопротеинов высокой плотности. Кроме того, у большинства больных обычно имеется увеличение содержания в крови общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности.

Больные сахарным диабетом чрезвычайно предрасположены к раннему и прогрессирующему развитию атеросклероза. В связи с этим чрезвычайно актуально лечение таких больных статинами, так как они тормозят прогрессирование атеросклеротического процесса и при длительной статинотерапии даже вызывают обратное его развитие. Статины предупреждают развитие инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с сахарным диабетом.

В настоящее время убедительно доказано, что увеличение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности также являются независимыми факторами риска ишемической болезни сердца.

В настоящее время сформировалось представление о том, что коррекция дислипидемии играет значительную роль в предупреждении развития и торможении прогрессирования диабетической нейропатии.

В этом отношении особое значение имеет применение препарата фенофибрата *трайкора*, который имеет следующие механизмы действия:

- активирует PPAR-α-рецепторы клеточного ядра, эти рецептору регулируют пролиферацию клеточных органелл пероксисом, в которых происходят различные биохимические процессы, в частности β-окисление жирных кислот;
- активация под влиянием трайкора PPAR-α-рецепторов влияет на экспрессию ряда генов ключевых белков, участвующих в метаболизме липидов и, прежде всего генов, кодирующих АПО С-III, АПО А-I, АПО А-II и липопротеиновую липазу; в итоге снижается экспрессия гена АПО С-III и синтез АПО С-III в печени;
- снижение синтеза белка АПО С-III и активация экспрессии гена липопротеиновой липазы ведет к увеличению активности липопротеиновой липазы, под влиянием которой расщепляются триглицериды и уровень их в крови снижается;
- увеличение синтеза ЛПВП и опосредованного ими обратного захвата холестерина из атеросклеротически бляшек;
- уменьшение количества мелких, плотных ЛПНП, которые являются наиболее атерогенными.

В исследовании DAIS (The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, 2005) показано, что трайкор снижает уровень триглицеридов в крови на 59%, мелких плотных ЛПНП – на 51%, ЛПНП – на 32%, общего холестерина – на 25%, повышает уровень ЛПВП на 34%.

В 2005 г. Ganesaratnam K. Balendrian впервые установил, что трайкор (фенофибрат) блокирует фермент альдозоредуктазу (ключевой фермент сорбитолового шунта, активация которого играет большую роль в развитии диабетической нейропатии). Кроме того, под влиянием трайкора на 24% уменьшается гиперурикемия.

В 2007 г. были опубликованы данные, что под влиянием трайкора снижается уровень провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка:

интерлейкина-6 – на 22%, фактора некроза опухоли-α – на 32%, С-реактивного белка – на 24%, сосудистых молекул адгезии – на 10%, а также фибриногена – на 19% .

Важнейшим исследованием, показавшим огромную роль лечения трайкором больных сахарным диабетом с целью снижения развития макро- и микрососудистых осложнений, является исследование FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) – рандомизированное исследование с участием 9795 больных сахарным диабетом 2 типа в возрасте 50-75 лет в течение 5 лет (2005).

Исследование FIELD показало способность фенофибрата (трайкора) снижать частоту макро- и микрососудистых событий при сахарном диабете. Установлено, что трайкор снижает частоту нефатальных инфарктов миокарда на 24%, операций аорто-коронарного шунтирования – на 21%, стенокардии – на 18%, прогрессирования ретинопатии – на 79%, развития нефропатии – на 18%, прогрессирования альбуминурии – на 15%, частоту нетравматических ампутаций по причине диабетической стопы – на 47%.

В 2008 г. были опубликованы данные исследования FREMANTLE, согласно которым фенофибрат (трайкор) снижает риск развития диабетической сенсорной нейропатии на 48%.

Указанные исследования обосновали необходимость включения в комплексную программу лечения диабетической ретинопатии, синдрома диабетической стопы и для коррекции дислипидемии препарата трайкор.

Трайкор выпускается в таблетках по 145 мг, его принимают по 1 таблетке 1 раз в день в любое время независимо от приема пищи, запивая стаканом воды. Лечение длительное, многомесячное и даже многолетнее (в исследовании FIELD пациенты наблюдались в течение 5 лет).

При лечении трайкором возможны нечастые побочные явления: тошнота, боли в животе, диарея, возможно умеренное повышение содержания в крови аминотрансфераз, аллергические реакции, редко – миалгии.

Противопоказаниями к лечению трайкором являются:

- печеночная недостаточность, хронический гепатит, цирроз печени;
- почечная недостаточность (клубочковая фильтрация < 20 мл/мин);
- возраст до 18 лет;
- беременность и лактация;
- заболевания мышц;
- заболевания желчного пузыря.

Лечение должно проводиться под контролем уровня аминотрансфераз, креатинфосфокиназы в крови и, конечно, липидограммы (уровень триглицеридов, общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП).

В 2005 г. опубликованы данные многоцентрового двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования Farnier M. и соавт. (Eur. Heart J. 2005; (9): 897-905) по оценке эффективности и безопасности комбинации эзетимиба и фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа с комбинированной гиперлипопротеинемией.

Эзетимиб (эзетрол) – гиполипидемический препарат для приема внутрь. После приема внутрь эзетимиб локализуется в щеточной кайме тонкой кишки и препятствует всасыванию холестерина, что приводит к уменьшению поступления холестерина из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы холестерина в печени и увеличивается выведение холестерина из крови. Препарат выпускается в таблетках по 10 мг и принимается 1 раз в день.

Комбинированная терапия фенофибратом и эзетимибом приводила к более значительному снижению уровней ХС ЛПНП, к выраженному повышению ХС ЛПВП и сопровождалась значительным снижением уровней фибриногена и С-реактивного белка.

Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение диабетической нейропатии получило широкое распространение и в составе комплексной терапии способствует улучшению самочувствия и качества жизни пациентов.

Электролечение

Для диабетической полинейропатии характерен дефицит сульфгидрильных групп в сыворотке крови, что может усугублять течение нейропатии. С целью восполнения сульфгидрильных групп можно рекомендовать электрофорез 5% раствора натрия тиосульфата с отрицательного электрода при силе тока 10 мА продолжительностью 10 мин, курс лечения 10 процедур. Вместо натрия тиосульфата можно воспользоваться унитиолом.

При диабетической полинейропатии можно применять также электрофорез 0,5% раствора никотиновой кислоты, 0,0025% раствор прозерина (особенно при выраженной слабости в ногах, снижении сухожильных рефлексов).

При сочетании диабетической ангиопатии нижних конечностей и полинейропатии рекомендуется начать физиолечение с курса УВЧ (длительность процедуры 5-10 мин., дозировка

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

олиготермическая). Электроды устанавливают на стопах и икроножных мышцах или один электрод устанавливают на стопах или икроножных мышцах, а другой – на поясничной области. УВЧ вызывает тепловой, болеутоляющий, трофический эффекты. Следует помнить, что токи УВЧ могут снижать артериальное давление.

Широко применяются диадинамические токи Бернара (ДДТ). Эта электропроцедура обладает выраженным обезболивающим эффектом, улучшает кровообращение в нижних конечностях. ДДТ назначают на область спинного мозга при выраженных периферических трофических нарушениях. Сеансы начинают со слабой интенсивности воздействия, постепенно увеличивая силу тока к концу процедуры и курса лечения. Продолжительность сеанса при одной локализации воздействия – 10-12 минут, при 2-3 локализациях – до 30 минут. Процедуры проводят ежедневно или через день, курс лечения – 10-12 процедур.

Целесообразно сочетать ДДТ с лечебными ваннами (углекислыми, йодобромными, кислородными) и массажем конечностей.

Амплипульстерапия (синусоидальные модулированные токи) особенно показана пациентам, страдающим болевой формой диабетической нейропатии, а также при остеохондрозе межпозвонковых дисков.

Сочетание синусоидальных модулированных токов с электрофорезом никотина часто используется в лечении диабетической полинейропатии. Под влиянием этой процедуры улучшается микроциркуляция в нижних конечностях, увеличивается скорость проведения возбуждения по нерву, улучшается вибрационная и другие виды чувствительности, значительно уменьшаются боли и чувство онемения в ногах. Воздействуют на область проекции поясничного утолщения интерференционными токами в двух режимах с частотой 50-100 Hz и 100-150 Hz по 7-10 минут каждым.

Микроволновая резонансная терапия диабетической нейропатии заключается в воздействии на организм человека (в том числе через биологически активные точки) резонансным электромагнитным излучением крайне высокой частоты (КВЧ) при низком уровне мощности. Обычно воздействуют на точки наибольшей болезненности в области нижних конечностей при пальпации. Курс лечения составляет 10-20 процедур.

Иглорефлексотерапия

Иглорефлексотерапия с успехом используется в лечении диабетической нейропатии. Она позволяет уменьшить болевой синдром, чему способствует увеличение продукции эндорфинов под влиянием акупунктуры. Обычно используют 3-4 точки по паравертебральным линиям в нижнегрудном отделе и 2 отдаленные точки.

Широко используют также лазеропунктуру, воздействуют на точки общего действия, сегментарные и регионарные.

Продолжительность воздействия на одну биологически активную точку 5-10 сек. В течение одного сеанса облучают 10-12 точек, при последующих сеансах воздействуют на те же точки, что и накануне, или на другие, ранее не облучавшиеся. Курс лечения состоит из 10-12 сеансов.

Гипербарическая оксигенация

Рекомендуется проводить 10-15 сеансов по 45 мин. Процедура уменьшает кислородную недостаточность тканей, улучшает течение нейропатии и ангиопатии.

Бальнеотерапия

Рекомендуются серно-щелочные, углекислово-водородные, радоновые, сероводородно-йодобромные ванны, а также 2- и 4-камерные ванны (при нарушениях чувствительности – с прозерином, дибазолом, при болях – с новокаином, натрия салицилатом). При пояснично-крестцовых радикулитах может быть эффективным душ Шарко.

Массаж

При диабетической полинейропатии целесообразен массаж верхних и нижних конечностей, грудной клетки, позвоночника.

Другие методы лечения диабетической нейропатии

В медицинской литературе периодически появляются сообщения о разрабатываемых новых методах лечения. Многие из этих методов были предложены, но пока не получили клинического применения, некоторые остаются еще недостаточно изученными. Все это говорит о том, что проблема диабетической полинейропатии по-прежнему актуальна, и исследователи пытаются найти дополнительные новые пути ее оптимального решения.

Лечение диабетической полинейропатии сулодексидом

Сулодексид является препаратом, содержащим гликозаминогликан гепаран-сульфат. Описан

положительный эффект сулодексида (вессела) в лечении диабетической нефропатии. Препарат устраняет микроальбуминурию и уменьшает протеинурию. Имеются также отдельные сообщения о благоприятном влиянии сулодексида (вессела) на течение диабетической нейропатии. Механизмы действия сулодексида:

- подавление активности фактора свертывания Ха и тромбина;
- фибринолитический эффект (повышение уровня тканевого активатора плазминогена и уменьшение ингибитора тканевого активатора плазминогена);
- уменьшение содержания в крови фибриногена;
- снижение уровня триглицеридов в крови;
- уменьшение вязкости крови, улучшение кровотока в vasa nervorum;
- подавление пролиферации гладкомышечных клеток субэндотелия.

Сулодексид получен из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи, выпускается в виде препарата Вессел дуэ ф в капсулах по 250 ЛЕ (липопротеинлипидовысвобождающих единиц), в ампулах по 2 мл в виде раствора для внутривенных и внутримышечных введений по 600 ЛЕ в ампуле.

Вессел дуэ ф вводится внутримышечно по 2 мл 1 раз в день 20 дней, затем по 1 капсуле принимается внутрь 2 раза в день после еды в течение 30-40 дней, 2-3 курса в год.

Лечение ингибиторами протеинкиназы С

При сахарном диабете внутриклеточная гипергликемия увеличивает уровень диацилглицерола, который активирует протеинкиназу С, что далее ведет к нарушению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и его образования, а также сосудистого эндотелиального фактора роста. Были проведены исследования по лечению диабетической нейропатии ингибитором изоформы протеинкиназы С – β-рибоокситаурина. Было обнаружено положительное влияние этого препарата на функциональное состояние периферической нервной системы у больных сахарным диабетом, но оно оказалось незначительным. В настоящее время ингибиторы протеинкиназы не рассматриваются как важный патогенетический метод лечения диабетической нейропатии.

Применение сосудистого эндотелиального фактора роста

В настоящее время известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста не только является медиатором ангиогенеза, но одновременно также стимулирует рост и выживаемость нейронов. В эксперименте на животных это положение было подтверждено. Возможно, в дальнейшем сосудистый эндотелиальный фактор роста будет применяться в лечении диабетической нейропатии.

Применение ингибиторов образования конечных продуктов гликирования структурных белков

Гликирование белков миелиновой оболочки, внутриаксональных протеинов играет огромную роль в развитии диабетической нейропатии.

Barnett A. применял ингибитор конечных продуктов гликирования белков аминогуанидин при сахарном диабете и констатировал улучшение микроциркуляции и кровотока в целом при диабетической ангиопатии. Однако при этом не отмечено улучшения проводимости нервного импульса и функции вегетативной нервной системы. Кроме того, аминогуанидин является высокотоксичным веществом и нет уверенности, что эти исследования будут продолжены.

Имеются положительные результаты применения L-карнитина при диабетической нейропатии, в частности уменьшается симптоматика, в том числе болевой синдром.

В исследованиях Eaton S.E. (2001) установлено, что у больных СД 1 типа подкожные инъекции С-пептида ускоряют проведение импульса по чувствительным волокнам икроножного нерва и улучшают вибрационную чувствительность. О возможности применения С-пептида при СД 2 типа данных нет. Клинических рекомендаций о применении С-пептида для лечения диабетической нейропатии пока нет.

Особенности лечения автономной вегетативной нейропатии

Диабетическая автономная вегетативная нейропатия – поражение вегетативной нервной системы при сахарном диабете – является весьма актуальной проблемой, так как резко ухудшает качество жизни пациентов и, к сожалению, увеличивает летальность (прежде всего кардиваскулярная форма автономной нейропатии).

Точных данных о частоте вегетативной нейропатии при сахарном диабете не существует.

Как указывает Е.А.Холодова (2010), поражение вегетативной нервной системы сопровождается различными клиническими проявлениями и встречается более чем у 30% пациентов, страдаю-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

щих сахарным диабетом. По данным D.Ziegler (1994), смертность пациентов с сахарным диабетом составляет около 29% при наличии вегетативной нейропатии, при отсутствии поражения вегетативной нервной системы — около 6%.

Патогенетические факторы вегетативной нейропатии те же, что при диабетической нейропатии вообще (см. выше).

В табл. 90.15 представлена клиническая классификация и основные клинические проявления вегетативной нейропатии по П.Кемплеру (2002).

Основные принципы лечения диабетической автономной вегетативной нейропатии те же, которые были изложены выше (см. лечебную программу при диабетической нейропатии). Наиболее актуальным и оптимальным методом является лечение препаратами альфа-липоевой кислоты и бенфотиамина. Однако существуют некоторые особенности лечения отдельных форм диабетической вегетативной нейропатии.

Лечение гастроинтестинальной формы вегетативной нейропатии

1. Компенсация сахарного диабета.
2. Лечение альфа-липоевой кислотой.
3. Лечение препаратами бенфотиамина.
4. При развитии гипо- или атонии желудка (гастропарез), атонии пищевода, гипомоторики кишечника, гастроэзофагеального рефлюкса при-

Таблица 90.15. Клиническая классификация автономной нейропатии по А.Кемплеру (2002)

Форма АН	Проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца Т, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза («диабетическая энтеропатия»), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром
Урогенитальная	Атония мочеточников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию инфекций мочевого пузыря, эректильная дисфункция (около 50% больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение контроля ЦНС за дыханием, снижение выработки сурфактанта
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Бессимптомная гипогликемия
Нарушение терморегуляции	Субфебрильная температура
Нарушения эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, системы ренин-ангиотензин-альдостерон на ортопробу и изменения АД, нарушение адекватной секреции Na-предсердно-уретического фактора
Диабетическая кахексия	Прогрессирующее истощение

меняются прокинетики – препараты, стимулирующие моторику желудочно-кишечного тракта. Препараты этой группы стимулируют моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта (при этом не повышают желудочную, желчную и панкреатическую секрецию). Они также повышают тонус нижнего сфинктера пищевода, усиливают сокращения антрального отдела желудка, расслабляют пилорический сфинктер и луковицу 12-перстной кишки, усиливают перистальтику 12-перстной и тощей кишки. В конечном итоге ускоряется опорожнение желудка и продвижение химуса по кишечнику.

- метоклопрамид (церукал) – таблетки по 10 мг, 0,5% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл. Является прокинетиком, обладает противорвотным действием, специфический блокатор дофаминовых рецепторов и агонист серотониновых рецепторов (5-HT4). При атонии (гипотонии) желудка и 12-перстной кишки вводят внутримышечно по 10 мг (2 мл) 2-3 раза в день, можно применять внутрь по 10 мг 3 раза в день. При желудочно-пищеводном рефлюксе назначают внутрь по 10 мг 3-4 раза в день до еды и на ночь в течение 4-12 недель. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и может вызывать сонливость и усталость;
- Домперидон (мотилиум) – таблетки по 10 мг, блокируют периферические и центральные D2-дофаминовые рецепторы, оказывает прокинетическое и противорвотное действие. В отличие от метоклопрамида не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает сонливости, применяется внутрь по 10 мг 3 раза в день за 15-30 минут до еды.
- Итоприд (ганатон) – таблетки по 50 мг, блокирует дофаминовые D2-рецепторы и дозозависимо ингибирует активность ацетилхолинэстеразы. Обладает прокинетическим и противорвотным действием. Назначается внутрь по 50 мг 3 раза в день;
- Эритромицин – является агонистом рецепторов к мотилину на гладкомышечных клетках желудка и тонкого кишечника, улучшает опорожнение желудка. Применяется для лечения диабетического гастропареза. Вводится внутривенно по 0,2 г (после разведения изотоническим раствором натрия хлорида) 2-3 раза в сутки в течение 7-12 дней.

5. При развитии диабетической энтеропатии и диареи рекомендуются следующие лекарственные средства:

- лоперамид (имодиум) – выпускается в таблетках по 2 мг, имеются также жевательные и сублингвальные таблетки по 2 мг. Является агонистом опиатных рецепторов слизистой оболочки кишечника, снижает желудочно-кишечную секрецию, а также потерю жидкости и электролитов, замедляет моторику желудочно-кишечного тракта и подавляет перистальтику кишечника, купирует диарею. Кроме того, ингибирует высвобождение ацетилхолина и простагландинов, повышает тонус анального сфинктера, способствуя лучшему удержанию каловых масс в ампуле прямой кишки и уменьшению императивных позывов к дефекации. Назначается лоперамид по 4 мг, затем принимается по 2 мг после каждого неоформленного стула, максимальная суточная доза 16 мг, длительность действия до 4-6 часов. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому влияние на центральную нервную систему (сонливость, головная боль, головокружение) незначительное;
- Диосмектит (смекта) – выпускается в пакетиках по 3,0 г, обладает защитным действием в отношении слизистой оболочки желудка, выраженными адсорбирующими свойствами, в терапевтических дозах не влияет на моторику, позволяет быстрее купировать диарею. Назначают 3 пакета в сутки.

При длительно продолжающейся диарее при диабетической энтеропатии, не поддающейся лечению вышеприведенными методами, целесообразно исключить инфекционный генез диареи, а также применить кишечные пробиотики – препараты лакто- и бифидобактерий.

6. При появлении спастических абдоминальных болей (пилороспазм, кардиоспазм, спастические кишечные боли) рекомендуются:

- Неспецифические спазмолитики – дротаверин (но-шпа), папаверин, бускопан;
- кишечные спазмолитики – блокаторы натриевых каналов (они препятствуют открытию кальциевых каналов и вхождению ионов кальция в гладкомышечную клетку кишечника, и это вызывает его расслабление); таким образом, эти препараты устраняют спазмы кишечника. К этой группе относится мебеверина гидрохлорид (дюспаталин) – применяется по 1 капсуле 200 мг 2 раза в день до еды в течение 3-4 недель или по 1 таблетке 135 мг 3 раза в день;
- селективные блокаторы кальциевых каналов миоцитов желудочно-кишечного тракта, снимают спазмы различных отделов кишечника. К этой группе относятся пинаверия бромид (дицетел) – в таблетках по 50 и 100 мг, принимается по 1 таблетке 3 раза в день во время еды (запивать 100 мл воды); отилония бромид (спазмомен) – в таблетках по 40 мг, принимать

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

следует по 1 таблетке 2-3 раза в день в течение 2 недель.

При сочетании спастических кишечных болей и метеоризма целесообразно применять метеоспазмил (комбинированный препарат, состоящий из альверина – кишечного спазмолитика и симетикона – высокомолекулярного полимера, уменьшающего количество газа в кишечнике). Метеоспазмил применяется в капсулах, которые содержат 60 мг альверина и 300 мг симетикона. Назначается по 1 капсуле 2-3 раза в день перед едой.

При выраженных болях в животе на фоне нарушенной кишечной моторики можно рекомендовать лечение тримебутином (дебридатом, трибуксом). Препарат выпускается в таблетках по 100 или 200 мг, принимается 3 раза в сутки. Он стимулирует γ-опиоидные рецепторы на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, уменьшает висцеральную гиперчувствительность, нормализует моторную функцию кишечника (стимулирует или расслабляет мускулатуру кишечника в зависимости от ее исходного состояния), позволяет купировать боли в животе, быстрее уменьшить диарею, метеоризм или запор.

Лечение кардиоваскулярной формы диабетической вегетативной нейропатии

1. Компенсация сахарного диабета.

2. Лечение препаратами альфа-липоевой кислоты и бенфотиамином.

3. Лечение ортостатической артериальной гипотензии

- прекращение курения и злоупотребления алкоголем;
- при отсутствии противопоказаний (отеки, поражение почек) допустимо увеличение приема соли в суточном рационе;
- при отсутствии противопоказаний тугое бинтование нижних конечностей, эластичные чулки;
- допустимо употребление в течение дня крепкого чая и кофе;
- переход из горизонтального положения в вертикальное совершать медленно;
- прием препаратов женьшеня, элеутерококка, пантокрина;
- плавание;
- контрастный душ;
- мидодрон (гутрон) – α_1-адреномиметик, вызывает повышение тонуса сосудов, увеличивает периферическое сосудистое сопротивление в артериальном круге, повышает артериальное давление, препятствует застою крови в венозном русле при ортостатических нарушениях. Препарат выпускается в таблетках по 2,5 мг и 5 мг и в ампулах по 2 мл 0,25% раствора для внутримышечных и внутривенных капельных вливаний. Обычно применяют таблетки по 2,5 мг 2 раза в день, при необходимости можно увеличить дозу до 5 мг 2-3 раза в день, максимальная суточная доза – 10 мг 3 раза в день. При развитии гипотонического криза возможно внутримышечное введение по 2 мл 0,25% раствора;
- флудрокортизон (кортинефф) – выпускается в таблетках по 0,1 мг, является синтетическим кортикостероидом с преимущественно минералокортикоидными свойствами. Применяется обычно для заместительной кортикостероидной терапии при хронической надпочечниковой недостаточности. При упорной артериальной гипотензии при диабетической вегетативной кардиопатии можно применить кортинефф по 0,1 мг 1 раз в день (под контролем АД) в связи со способностью препарата повышать АД.

4. Лечение выраженной постоянной тахикардии (наблюдается преимущественно при преобладании поражения симпатического отдела вегетативной нервной системы) применяются кардиоселективные β1-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол и др.) под контролем артериального давления.

Лечение эректильной дисфункции у больных с диабетической вегетативной нейропатией

Эректильная дисфункция – это постоянная или преходящая неспособность развивать и поддерживать эрекцию, достаточную для осуществления сексуальной активности (П.А.Щеплев, 2007).

При сахарном диабете ЭД развивается в 3 раза чаще и на 10-15 лет раньше, чем в здоровой популяции. ЭД встречается у 50-75% мужчин, больных сахарным диабетом (Guay A. и соавт., 1998).

ЭД встречается чаще при СД 2 типа, чем СД 1 типа (Alexander W., 1999) – вероятно, в связи с возрастными различиями.

Частота развития ЭД у мужчин, больных СД, увеличивается с возрастом и зависит от длительности диабета (Chu, Edelma, 2000):

- в возрасте до 30 лет ЭД встречается в 9-15% случаев;
- в возрасте от 30 до 60 лет – более чем в 55% случаев;
- в возрасте старше 70 лет – у 95% больных СД.

Эректильная дисфункция является одним из наиболее ранних признаков автономной (вегетативной) нейропатии.

В табл. 90.16 представлены факторы риска развития эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом в баллах по Fedelo D. и соавт. (1998).

Следует отметить, что причины эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом многообразны и могут быть обусловлены не только сахарным диабетом, но и сопутствующими факторами.

Основные причины эректильной дисфункции:

- возрастной андрогенный дефицит;
- эндокринные расстройства (гипогонадизм, сахарный диабет, пролактинома);
- соматические заболевания;
- злоупотребление алкоголем и курение;
- органические заболевания полового члена (болезнь Пейрони: фиброз и склероз кавернозной части полового члена разной этиологии (травмы, ранения, перенесенные воспаления и т.д.);
- перенесенные урогенитальные инфекции, особенно с поражением яичек;
- психологические расстройства (депрессии, неврастении; наркомания; алкоголизм; специфические психопатологические расстройства — страх полового бессилия, обедненная сексуальная техника и т.д.);
- неврологические расстройства:
 - — нарушения мозгового кровообращения;
 - — заболевания спинного мозга;
 - — рассеянный склероз;
 - — периферические токсические нейропатии;
 - — болезнь Паркинсона;
- влияние определенных лекарственных препаратов;
- расстройства сосудистой системы:
 - — атеросклеротическое поражение артериальной системы полового члена на фоне СД, курения, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии;
 - — посттравматические окклюзии артерий малого таза (как правило, возникают после перелома костей таза);
 - — расстройства пенильной микроциркуляции (пенильный ангиоспазм);
 - — расстройства венозной системы полового члена — патологический венозный дренаж кавернозных тел;
 - — сочетание различных типов поражения сосудистой системы полового члена.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом, часто принимают различные лекарственные препараты в связи с наличием сопутствующих заболеваний, и некоторые из этих лекарственных средств могут способствовать развитию эректильной дисфункции. Наиболее часто развитие эректильной дисфункции вызывают антидепрессанты, нейроплегические средства, многие транквилизаторы, β-адреноблокаторы (кроме бисопролола и небиволола), тиазидные диуретики, антигистаминные средства, антипаркинсонические средства.

Таблица 90.16. Факторы риска развития эректильной дисфункции при сахарном диабете

Автономная нейропатия	5,0 (3,9-6,4)
Синдром диабетической стопы	4,0 (2,9-5,5)
Периферическая нейропатия	3,3 (2,9-3,8)
Атеросклероз периферических артерий	2,8 (2,4-3,3)
Нефропатия	2,3 (1,9-2,8)
Декомпенсация (гипергликемия)	2,3 (1,9-2,8)
Артериальная гипертензия	2.1 (1,6-2,9)
Длительность сахарного диабета	2,0 (1,8-2,2)

Из антигипертензивных препаратов не вызывают эректильной дисфункции антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, тиазидоподобный диуретик индапамид.

Наиболее актуальными основными механизмами развития эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом являются:

- развитие нейропатии, в первую очередь вегетативной автономной. При СД выявлена зависимость между развитием ЭД и нейропатией;
- поражение сосудистой системы (при длительности сосудистых нарушений в среднем 13 лет отмечается склероз, обызвествление и стеноз глубокой артерии полового члена и пролиферация ее интимы). Изменения в артериях полового члена при СД выявляются при допплеровском ультразвуковом исследовании;
- сочетанное поражение вегетативной нервной и сосудистой систем;
- возрастной андрогенный дефицит.

Одной из важнейших причин ЭД у больных СД является возрастной андрогенный дефицит — клинико-биохимический синдром, связанный со старением и характеризующийся типичными симптомами хронической недостаточности системного действия тестостерона и проявляющийся нарушением функции различных органов и систем, а также снижением качества жизни (Nieschlag, Swerdlaft и соавт., 2005). Возрастной андрогенный дефицит развивается, конечно, также и у мужчин, не страдающих сахарным диабетом. Абсолютного гипогонадизма при этом нет (несмотря на снижение общего уровня тестостерона в крови, в не-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

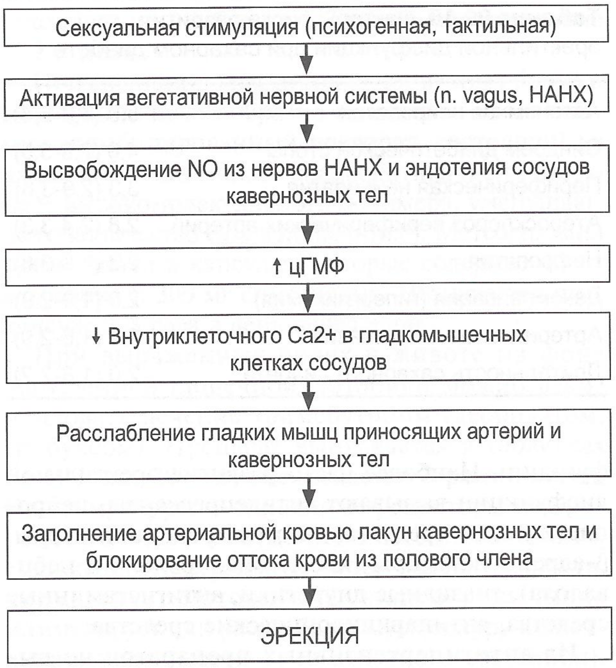


Рис. 90.3. Механизм возникновения эрекции. Примечания: НАНХ – неадренергическая нехолинергическая система (отдел вегетативной нервной системы); NO – оксид азота; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

которых случаях его концентрация не выходит за пределы нижней границы нормы), а происходит значительное снижение уровня тестостерона в крови по сравнению с величиной, отмечавшейся у пациентов в более молодом возрасте. Австрийским обществом урологов в 1994 г. был предложен термин «частичный андрогенный дефицит пожилых мужчин» (PADAM – partial androgen deficiency in aging male). А.С.Аметов и Л.Ю.Моргунов (2005) указывают, что в возрасте от 40 до 50 лет около 7% мужчин страдают гипогонадизмом, от 60 до 80 лет – около 20%, а старше 80 лет – 35%. Клинические проявления дефицита тестостерона одинаковы у мужчин, не имеющих сахарного диабета, и у мужчин, страдающих сахарным диабетом. Наиболее частым и важным проявлением возрастного андрогенного дефицита являются нарушение эрекции и преждевременная эякуляция.

Механизм возникновения эрекции представлен на рис. 90.3.

Основные методы лечения эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом

1. Компенсация сахарного диабета, лечение нейропатии, коррекция дислипидемии, устранение других возможных причин эректильной дисфункции.

2. Психосексуальная терапия.

3. При наличии гипогонадизма, возрастного андрогенного дефицита (особенно при выраженной клинической картине, в том числе при развитии остеопении и остеопороза) проводится лечение препаратами тестостерона.

Омнадрен 250 выпускается в ампулах в виде масляного раствора по 1 мл, в котором содержится тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата 60 мг, тестостерона капроната 100 мг, тестостерона изокапроната 60 мг. Препарат вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 4 недели.

Сустанон 250 выпускается в ампулах в виде масляного раствора, в котором содержится тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата – 60 мг, тестостерона деканоата – 100 мг, тестостерона изокапроната – 60 мг. Препарат вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 недели.

Тестэнат – масляный раствор для инъекций в ампулах по 1 мл, содержащих 110 мг тестостерона энантата и 24 мг тестостерона пропионата. Препарат вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 15 дней.

Тестостерона ундеканоат («небидо») выпускается в ампулах в виде масляного раствора по 4 мл в ампулах, содержащих 1000 мг тестостерона ундеканоата. Препарат вводится внутримышечно по 4 мл (1000 мг); интервал между первой и второй инъекциями – 6 недель, последующие интервалы – 10-14 недель, всего в течение года обычно делают 4 инъекции.

Андриол – капсулы препарата содержат 40 мг тестостерона ундеканоата, начальная доза составляет 120-160 мг/сутки. Суточную дозу обычно делят на 2 приема (утром и вечером), при нечетном количестве капсул большую дозу принимают утром.

Местеролон (провирон) – синтетический аналог тестостерона. При гипогонадизме его назначают по 25 мг внутрь 3-4 раза в день в течение нескольких месяцев, затем дозу снижают до поддерживающей 50-75 мг/сутки на несколько приемов. Для улучшения качества спермы препарат принимают в течение всего цикла сперматогенеза (90 суток).

АндроГель – водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона. Андрогель обеспечивает постоянное трансдермальное поступление тестостерона в течение 24 часов после однократного нанесения на неповрежденную сухую кожу надплечья, плеча и/или живота. Препарат АндроГель применяется

обычно 1 раз в сутки и является высокоэффективным средством лечения возрастного андрогенного дефицита у больных сахарным диабетом.

Подробно о лечении возрастного андрогенного дефицита см. в соответствующей главе данного руководства. Необходимо отметить, что для назначения препаратов тестостерона существуют следующие противопоказания: предполагаемый или установленный рак предстательной железы, молочной железы; нефротический синдром; гиперкальциемия; нарушение функции печени; сердечная недостаточность; коронарная недостаточность; инфаркт миокарда в анамнезе.

4. Лечение препаратами альфа-липоевой кислоты

Альфа-липоевая кислота должна применяться в комплексной терапии эректильной дисфункции, так как она улучшает функциональное состояние вегетативной нервной системы, в том числе тех отделов, которые регулируют кровенаполнение кавернозных тел полового члена (А.Л.Верткин, 2005). Лечение альфа-липоевой кислотой значительно улучшает эрекцию у пациентов с диабетической автономной невропатией (С.А.Зорина, 2011).

И.И.Дедов и соавт. (2004) рекомендуют проводить лечение альфа-липоевой кислотой с учетом степени тяжести эректильной дисфункции:

- легкая степерь – альфа-липоевая кислота 600 мг (1 таблетка) внутрь утром за 30 минут до еды ежедневно в течение 2-3 месяцев;
- средняя степень – альфа-липоевая кислота 1800 мг внутрь (1 табл. 600 мг 3 раза в день) за 30 минут до еды в течение 2 недель, затем по 1 таблетке (600 мг) 1 раз в день за 30 минут до завтрака в течение 2 месяцев;
- тяжелая степень – альфа-липоевая кислота внутривенно капельно 1 ампула концентрата 20 мл (600 мг) на изотоническом растворе хлорида натрия 1 раз в день в течение 2-4 недель, затем 1 таблетка (600 мг) за 30 минут до завтрака 1 раз в день в течение 2 месяцев.

А. Л. Верткин (2005) указывает на необходимость начинать лечение альфа-липоевой кислотой на самой ранней стадии эректильной дисфункции. Для достижения наилучшего результата следует проводить повторные курсы лечения с перерывом в 1 месяц, общая продолжительность лечения должна составлять 1 год.

Целесообразно сочетать лечение альфа-липоевой кислотой с мильгамма, мильгамма-моно 300, ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, а при андрогенном дефиците – с препаратами тестостерона.

5. Лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) признаны эффективными препаратами

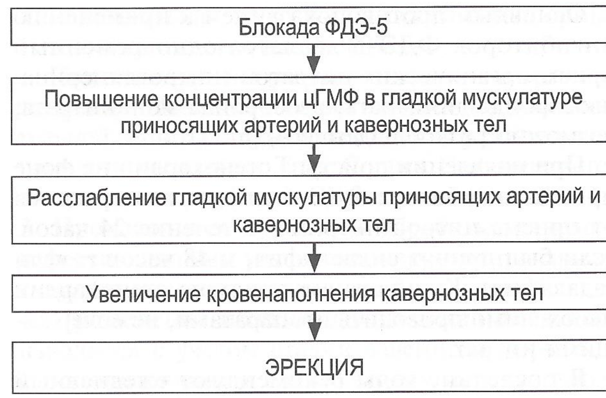


Рис. 90.4. Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5.

лечения эректильной дисфункции, в том числе при сахарном диабете.

Фермент ФДЭ-5 локализуется в кавернозных телах, сосудистой и висцеральной мускулатуре, тромбоцитах. Ингибиторование ФДЭ-5 увеличивает кровенаполнение кавернозных тел и способствует наступлению эрекции.

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 показан на рис. 90.4.

В настоящее время для лечения эректильной дисфункции применяют следующие ингибиторы ФДЭ-5: силденафил, варденафил, тадалафил.

Силденафил (виагра) принимается внутрь по 50 или 100 мг за час до полового акта. Максимальная концентрация в крови достигается через 1 час, период полувыведения – 4 часа, длительность действия – до 12 часов. Побочные эффекты: головная боль (18%), приливы (>10%), диспепсия (6%), «синее зрение» за счет блокады ФДЭ-6 (2%). Прием жирной пищи снижает эффективность. Противопоказания: одновременный прием нитратов.

Варденафил (левитра) – высокоселективный ингибитор ФДЭ-5, принимается внутрь в дозе 10-20 мг за 1 час до полового акта, максимальная концентрация в крови – через 0,7-0,9 ч, период полувыведения – 4-5 ч. Прием жирной пищи снижает эффективность. Противопоказания: одновременный прием нитратов. Побочные эффекты те ж, что и у виагры, но менее выражены. Пациенты, принимающие бета-адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция хорошо переносят лечение левитрой.

Тадалафил (сиалис) – высокоселективный ингибитор ФДЭ-5, принимается внутрь по 20 мг 1 раз в сутки за 16-40 минут до полового акта, длительность действия 36 часов, эффективность препарата не зависит от приема пищи, побочные эффекты те же, что у силденафила, но редкие.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Основным противопоказанием к применению ингибиторов ФДЭ-5 является одновременный прием органических нитратов (нитроглицерина, изосорбида динитрата, изосорбида мононитрата; возможно резкое падение АД).

При появлении приступа стенокардии на фоне приема ингибитора ФДЭ-5 следует воздержаться от приема нитроглицерина (в течение 24 часов, если был принят силденафил, и 48 часов – если тадалафил). Купирование приступа стенокардии необходимо проводить препаратами, не содержащими нитрат.

В последние годы рекомендуют ежедневный длительный прием ингибиторов ФДЭ-5.

6. Другие методы лечения эректильной дисфункции.

При нерезко выраженной эректильной дисфункции (особенно когда она в большей степени обусловлена психологическими проблемами, психоэмоциональными стрессовыми ситуациями) можно применить:

- лечение иохимбином (α2-адренолитик), тонизирующими препаратами (капсулы и настойка женьшеня, элеутерококка; пантокрин в каплях, инъекциях); гомеопатическим препаратом импаза (восстанавливает продукцию оксида азота эндотелием и увеличивает содержание цГМФ в гладкой мускулатуре сосудов в кавернозных телах с последующим увеличением их кровенаполнения и эрекцией; принимается по 1 таблетке за 2 часа до полового акта и за 1 час); селективным ингибитором обратного захвата серотонина антидепрессантом тразодоном (в отличие от других антидепрессантов, он улучшает эрекцию);
- местную вакуумную терапию с использованием констриктных колец.

При резко выраженных нарушениях сосудов полового члена проводятся реконструктивные операции на сосудах.

При безуспешности всех видов лечения эректильной дисфункции проводится фаллопротезирование.

Лечение пареза мочевого пузыря

1. Лечение **дистигмина бромидом** (убретидом).

Препарат ингибирует холинэстеразу, что приводит к накоплению ацетилхолина на окончаниях блуждающего нерва и это способствует опорожнению мочевого пузыря.

Убретид назначается вначала по 1 таблетке (0,5 мг) внутрь 1 раз в день 2-3 дня, при отсутствии эффекта – 0,5 мг 2 раза в день до еды.

В тяжелых случаях применяется внутримышечно по 0,5-1 мл 0,05% раствора 1 раз в день.

Лечение убретидом необходимо сочетать с лечением липоевой кислотой.

2. Лечение **ипидакрином** (нейромидином).

Препарат ингибирует холинэстеразу, увеличивает количество ацетилхолина на окончаниях холинергических нервов, стимулирует детрузор. Применяется в таблетках по 20 мг – 1/2-1 таблетка 3 раза в день 1-2 месяца, при необходимости курсы повторяют с интервалом 1-2 месяца. Возможно лечение внутримышечными инъекциями: 0,5% или 1,5% раствор по 1 мл 1-2 раза в день 10 инъекций (при необходимости курсы повторяют через 1-2 месяца).

Лечение ипидакрином необходимо сочетать с лечением альфа-липоевой кислотой.

Лечение синдрома диабетической стопы

Синдром диабетической стопы — патологическое состояние стоп больного сахарным диабетом, которое возникает на фоне поражения периферических нервов, сосудов артериального и микроциркуляторного русла, кожи, мягких тканей, костей и суставов и проявляется острыми и хроническими язвами, костно-суставными изменениями и гнойно-некротическими процессами.

Синдром диабетической стопы развивается у 5–10% (по некоторым данным — у 15%) больных сахарным диабетом, его частота возрастает с увеличением длительности существования сахарного диабета. Синдром диабетической стопы является основной причиной развития гангрены и ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом, резко ухудшает качество их жизни, определяет раннюю инвалидизацию и увеличивает уровень смертности.

В настоящее время различают 2 основных клинических формы синдрома диабетической стопы:

1. Нейропатическая форма (составляет около 70% всех случаев синдрома диабетической стопы), она включает:
 - нейропатический отек,
 - нейропатическую язву,
 - диабетическую остеоартропатию.
2. Нейроишемическая форма (около 30% всех случаев синдрома диабетической стопы).

Лечение синдрома диабетической стопы проводится дифференцированно с учетом ее клинической формы, выраженности кожных и костно-суставных поражений, стадии недостаточности артериального кровообращения по Фонштейну-Леришу-Покровскому.

Существуют также общие основополагающие принципы лечения синдрома диабетической стопы:

- соблюдение диеты и рационального режима питания в соответствии с типом сахарного диабета;
- компенсация углеводного обмена;
- режим физической активности (с учетом индивидуальных возможностей и переносимости физических нагрузок), тренировочная ходьба и гимнастика для нижних конечностей;
- использование лечебных разгрузочных приспособлений;
- категорическое прекращение курения;
- прекращение злоупотребления алкоголем (лучше прекращение приема алкоголя вообще);
- лечение дислипидемии (гипохолестериновая диета, лечение статинами, фенофибратом трайкором);
- лечение диабетической нейропатии;
- лечение артериальной гипертензии с достижением целевых уровней артериального давления.

Лечение нейропатической формы синдрома диабетической стопы с язвой стопы

1. Необходимо **добиваться целевых уровней гликемии и HbA1c** с учетом возраста, риска гипогликемий, сопутствующих осложнений (об этом см. в главе «Лечение сахарного диабета»).

2. Обязательное мероприятие — **разгрузка пораженной конечности**.

Для этого применяется лечебно-разгрузочная обувь, индивидуальная разгрузочная повязка, кресло-каталка. Наиболее эффективным методом разгрузки конечности является индивидуальная полимерная повязка Total Contact Cast. Она позволяет обеспечить разгрузку участков пораженной стопы от избыточного давления и способствует быстрейшему заживлению язвы, предупреждает деформацию и разрушение суставов.

Total Contact Cast — это полужесткая повязка на голень и стопу, изготовленная из современных полимерных материалов. При использовании этой повязки происходит разгрузка пораженной зоны диабетической стопы за счет следующих механизмов (И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2011):

- до 30–35% нагрузки переносится со стопы на голень;
- площадь опорной поверхности стопы увеличивается на 15–25%;
- нагрузка на различные участки стопы распределяется более равномерно;
- максимальная нагрузка на основные опорные точки снижается на 40–80%.

Повязка защищает раневую язвенную поверхность от трения. После наложения повязки для дополнительной защиты стопы и повышения устойчивости пациента на повязку Total Contact Cast надевается специальная платформа на застежках (Cast Shoe).

3. Производится **первичная обработка раневого дефекта** с полным удалением некротизированных тканей в пределах жизнеспособных тканей.

4. Применение повязок для лечения язвы производится с учетом стадии язвенного дефекта и с использованием современных перевязочных материалов (марля и перевязочные средства на ее основе сейчас применяются редко при лечении язв при синдроме диабетической стопы). В стадии экссудации для повязок используют альгинаты, нейтральные атравматичные повязки, атравматичные повязки с антисептиками — повидон-йодом, ионизированным серебром.

В стадии грануляции применяют повязки нейтральные атравматичные, атравматичные повязки с антисептиками — повидон-йодом, ионизированным серебром, губчатые гидрополимерные повязки и повязки на основе коллагена.

В стадии эпителизации применяются нейтральные атравматичные повязки, полупроницаемые пленки. Такие повязки не нарушают процесс эпителизации язвы.

При больших раневых дефектах или ранах с обильной экссудацией возможно применение вакуумной терапии.

5. Лечение эпидермальным фактором роста.

Для лечения трофических язв у пациентов с сахарным диабетом возможно применение эпидермального фактора роста — препарата *Эберпрот-П* (Куба). Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций, содержит а 1 флаконе 0,75 мг человеческого рекомбинантного эпидермального фактора роста, способствует эпителизации и рубцеванию тканей, стимулирует их регенерацию.

Перед использованием во флакон добавляют 5 мл воды для инъекций и осторожно перемешивают в течение нескольких секунд. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным, без видимых частиц. Полученный раствор следует использовать сразу после приготовления. Если в растворе отмечается наличие каких-либо твердых частиц или внешний вид раствора отличается от описанного, восстановленный препарат не должен применяться.

Полученным раствором можно провести до 10 инъекций по 0,5 мл. Для лечения язв площадью более 10 см² следует сделать 10 инъекций по 0,5

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

мл. Инъекции следует делать в мягкие ткани с равномерным распределением мест введения препарата, в первую очередь обкалывая края раны, а затем ложе раны. Глубина введения иглы во время инъекций должна составлять около 0,5 см.

Для лечения ран площадью менее 10 см² на каждый 1 см² площади очага поражения следует использовать только одну инъекцию препарата Эберпрот-П в объеме 0,5 мл. Например, для лечения раны площадью 4 см² должно быть проведено только 4 инъекции по 1,25 мл препарата.

Для снижения риска возникновения инфекций язву следует покрыть марлей, смоченной физиологическим раствором, или наложить влажную повязку для создания влажной и чистой среды.

Обкалывание проводят 3 раза в неделю. Инъекции препарата Эберпрот-П следует продолжать до образования грануляционной ткани, покрывающей всю поверхность раны, или до 8 недель (максимальная продолжительность лечения) Если после 3 недель лечения грануляционная ткань в ране не начала формироваться, следует исключить местную инфекцию или остеомиелит.

Таблица 90.17. Рекомендуемые антибиотики для лечения раневой инфекции (И.И.Дедов, М.В.Шестакова, 2011)

Микроорганизмы	Антибактериальная терапия	
	Перорально (таблетки)	**Внутривенно**
Стафилококки (Staphylococcus aureus)	• Клиндамицин 300 мг 3-4 раза в день • Рифампицин 300 мг 3 раза в день • Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день	• Клиндамицин 150-600 мг 4 раза в день • Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день
Метициллин-резистентный Staphylococcus aureus (MRSA)	• Триметоприм 200 мг 2 раза в день • Рифампицин 300 мг 3 раза в день • Доксициклин 100 мг/сутки • Линезолид 600 мг 2 раза в день	• Ванкомицин 1 г 2 раза в день • Линезолид 600 мг 2 раза в день • Даптомицин 300-600 мг 1 раз в день
Стрептококки	• Амоксициллин 500 мг 3 раза в день • Клиндамицин 300 мг 3-4 раза в день • Флуклоксациллин 500 мг 4 раза в день • Эритромицин 500 мг 3 раза в день	• Амоксициллин 500 мг 3 раза в день • Клиндамицин 150-600 мг 4 раза в день
Энтерококки	• Амоксициллин 500 мг 3 раза в день	• Амоксициллин 500 мг 3 раза в день
Анаэробы	• Метронидазол 250 мг 4 раза в день • Клиндамицин 300 мг 3 раза в день	• Метронидазол 250 мг 4 раза в день • Клиндамицин 300 мг 3 раза в день
Колиформные (E.coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter)	• Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день • Цефадроксил 1 г 2 раза в день • Триметоприм 200 мг 2 раза в день	• Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день • Цефтазидим 1-2 г 3 раза в день • Цефтриаксон 1-2 г/сутки • Тазобактам 4,5 г 3 раза в день • Триметоприм 200 мг 2 раза в день • Меропенем 500 мг-1 г 3 раза в день • Эртапенем 500 мг-1 г в сутки • Тикарциллин клавуланат 3,2 г 3 раза в день
Род Pseudomonas (P.aeruginosa)	• Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день	• Цефтазидим 1-2 г 3 раза в день • Меропенем 500 мг-1 г 3 раза в день • Тикарциллин клавуланат 3,2 г 3 раза в день

6. Системная антибактериальная терапия проводится при наличии признаков активного гнойного инфекционного процесса, глубоких раневых дефектах, выявлении остеомиелита, системных признаках раневой инфекции (высокая температура тела, симптомы интоксикации, лейкоцитоз, увеличение СОЭ). Используют преимущественно бактерицидные антибиотики широкого спектра с учетом чувствительности к ним флоры, выделенной из раневого отделяемого.

Рекомендуемые антибиотики и их дозы представлены в табл. 90.17.

7. При выявлении остеомиелита — производится удаление пораженной кости и далее назначается соответствующая антибактериальная терапия.

Лечение нейропатической формы диабетической стопы с остеоартропатией

Диабетическая остеоартропатия (артропатия Шарко) — относительно безболевая, прогрессирующая и деструктивная артропатия одного или нескольких суставов (возможно и поражение позвоночника), сопровождающаяся неврологическим дефицитом.

Неврологическая симптоматика при диабетической остеоартропатии представлена проявлениями дистальной моторно-сенсорной полинейропатии (онемение, боли и судороги, снижение чувствительности, слабость в ногах при ходьбе, подъеме по лестнице, снижение или даже полная утрата сухожильных рефлексов нижних конечностей) и вегетативной нейропатии. В развитии диабетической остеоартропатии ведущую роль играет поражение периферической и вегетативной нервной системы, кроме того, большое значение имеют нарушение магистрального кровотока и системы микроциркуляции в нижних конечностях, остеопения и в последующем остеопороз костей голени и стопы. Возможные механизмы развития остеопении включают (А. Ю. Токмакова и соавт., 2011):

- снижение продукции коллагена остеобластами в условиях дефицита инсулина;
- усиление резорбции костной ткани остеокластами под влиянием избытка конечных продуктов гликирования;
- недостаточное образование в условиях дефицита инсулина активных метаболитов витамина D, вследствие чего снижается всасывание кальция в кишечнике и усиливается секреция паратгормона, вызывающего резорбцию костной ткани.

Развитию остеопении способствует также микроангиопатия сосудистого русла костей.

Положительные результаты лечения диабетической остеоартропатии зависят также от своевременной ее диагностики. Основные проявления диабетической остеоартропатии следующие:

- покраснение и отечность стопы, локальная гипертермия в начальной фазе заболевания;
- в последующем — выпячивание и деформация костей стопы, стопа становится плоской, отмечаются патологические движения в ней, дезорганизация суставов стопы (образное сравнение английских авторов — «мешок, наполненный костями»), нередко стопа приобретает кубическую форму или форму каталки;
- часто возникают спонтанные или под влиянием небольшого физического усилия переломы костей стопы;
- отсутствие боли в пораженной стопе в связи с полинейропатией;
- рентгенологически выявляются остеопороз, выраженная костная деструкция с секвестрацией и резорбцией костной ткани, нарушение состояния суставных поверхностей, периартикулярные гипертрофические изменения мягких тканей, субхондральный остеосклероз, образование остеофитов, внутрисуставные переломы.

Современным высокоинформативным методом диагностики остеоартропатии является мультиспиральная компьютерная томография. Она позволяет точно определить пораженные костные структуры.

Лечение диабетической остеоартропатии проводится дифференцированно в зависимости от стадии — острой и хронической.

Острая стадия остеоартропатии — стадия гиперемических и деструктивных изменений, обычно длительностью до 4 недель, характеризуется следующими проявлениями:

- отечность стопы;
- гиперемия кожи пораженной стопы и локальная гипертермия (для выявления разницы температуры между двумя стопами можно воспользоваться инфракрасным термометром, но часто температурная асимметрия четко определяется на ощупь);
- подвывихи суставов;
- переломы, дислокация, фрагментация костей стопы), деформация стопы в месте перелома;
- кровоизлияние в периостальные ткани;
- на рентгенограммах можно определить остеопению, остеопороз.

Хроническая стадия (обычно более 6 месяцев) характеризуется репаративно-склеротическими

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

изменениями (репарация и реконструкция, ремоделирование костей, иногда частичное восстановление архитектоники сустава). Клинические проявления хронической стадии следующие:

- выраженная деформация стопы с нарушением анатомо-функционального строения стопы и голеностопного сустава;
- снижение мобильности сустава;
- нарушение функции стопы.

Следует отметить, что диабетическая остеоартропатия может возникать на фоне нейропатической язвы или после определенного безъязвенного периода может осложниться развитием язвы на стопе (многие предлагают использовать в этом случае термин остеоартропатия осложненная).

Лечение остеоартропатии предполагает выполнение основополагающих принципов лечения диабетической нейропатии, описанных выше, и разумеется, прежде всего компенсацию сахарного диабета с достижением индивидуальных целевых уровней гликемии и HbA1c.

Лечение острой стадии диабетической остеоартропатии. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» РАЭ (2017) указывается, что единственным эффективным методом лечения острой диабетической остеоартропатии является разгрузка пораженного сустава с помощью индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast, которую следует сразу наложить пациенту после установления диагноза остеоартропатии.

А. Ю. Токмакова и соавт. (2011) указывают, что без адекватной иммобилизации невозможно предотвратить деформацию пораженного сустава и последующее развитие хронических язв, инфицированных деструктивных артритов и гангрены нижней конечности. Длительность использования повязки Total Contact Cast около 6 месяцев, частота замены — каждые 3–4 недели.

Рекомендуется индивидуальную разгрузочную повязку снимать ежедневно и осматривать кожу и внутреннюю поверхность повязки. Следует беречь повязку от повреждений. Если у пациента с индивидуальной повязкой увеличивается объем голени (отек), возросло количество отделяемого из язвы, повысилась температура тела, стали болезненными паховые узлы, появились повреждения кожи под повязкой, боль в области стопы, голени, индивидуальную разгрузочную повязку снимают, проводят лечение для ликвидации указанных явлений, после чего рекомендуется надевать заранее изготовленную ортопедическую обувь.

Приблизительно в 6–40% случаев при ношении Total Contact Cast возможны осложнения: атрофия мышц голени, тугоподвижность суставов, усиление регионарного остеопороза, повреждение кожи под повязкой, тромбоз глубоких вен конечности. В настоящее время при изготовлении повязки Total Contact Cast используют улучшенный иммобилизирующий материал SoftCast, более гибкий и позволяющий уменьшить частоту осложнений.

Индивидуальная разгрузочная повязка Total Contact Cast противопоказана при наличии выраженного инфекционного процесса в глубоких тканях стопы, при гангрене, сепсисе. Относительным противопоказанием является выраженная деформация голеностопного сустава и тяжелая ишемия конечности.

В лечении острой стадии диабетической остеоартропатии можно рекомендовать в качестве дополнительной терапии применение препаратов из группы бифосфонатов (алендронат, памидронат) для лечения остеопороза (см. о лечении остеопороза в соответствующей главе в 4-м томе руководства «Лечение внутренних болезней»). Одновременно полезно принимать препараты кальция и витамина D3.

Лечение хронической стадии диабетической остеоартропатии в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом РАЭ под редакцией И. И. Дедова и М. В. Шестаковой (Москва, 2017) должно проводиться следующим образом:

- постоянное ношение сложной ортопедической обуви;
- при поражении голеностопного сустава постоянное ношение индивидуально изготовленного ортеза;
- адекватный подиатрический уход с целью профилактики развития хронических раневых дефектов в зонах избыточного нагрузочного давления на стопе;
- при формировании выраженных деформаций стопы и рецидивирующих раневых дефектах в зоне деформации — хирургическая ортопедическая коррекция.

Кроме того, показано также применение бифосфонатов и препаратов Ca и витамина D3.

Если у пациента с диабетической остеоартропатией имеется язва в области стопы, лечение проводится так же, как это описано в разделе «Лечение нейропатической формы диабетической стопы с язвой».

Лечение нейроишемической формы синдрома диабетической стопы

В развитии нейроишемической формы синдрома диабетической стопы, наряду с поражением пе-

риферической и вегетативной нервной системы, огромное значение имеет развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и резкое уменьшение артериального кровотока.

Основные клинические проявления ишемической формы синдрома диабетической стопы:

- синдром перемежающейся хромоты, однако следует заметить, что его проявления могут маскироваться снижением болевой чувствительности и незначительными болями в икроножных мышцах в связи с нейропатией; иногда это затрудняет правильную оценку истинных функциональных возможностей пациента в тесте с ходьбой;
- кожа ноги бледная, цианотичная, сухая, атрофичная;
- деформация пальцев стопы носит неспецифический характер;
- пульсация на артериях стоп резко ослаблена или отсутствует;
- стопы при пальпации холодные;
- появляются язвы на стопе, имеющие следующую характеристику: язва болезненная, характерна акральная локализация, гиперкератозы не характерны (но возможно отложение фибрина в виде ореола); кожа вокруг язвы истончена, гиперемирована даже в отсутствие инфекции;
- характерно появление акральных некрозов (обычно вначале в области дистальных отделов пальцев), резко болезненных.

Для оценки состояния артериального кровотока используются следующие методы:

- определение лодыжечно-плечевого индекса (отношение величины артериального давления в a. tibialis или a. pedis к величине давления в a. brachialis); при величине < 0,9 можно предполагать снижение артериального кровотока в стопе;
- ультразвуковое дуплексное цветное сканирование артерий — при нарушении кровотока отсутствует окрашивание;
- рентгеноконтрастная ангиография с субтракцией — при нарушении кровотока дефект контуров, дефект наполнения;
- мультиспиральная компьютерная томоангиография — дефект контуров и дефект наполнения при нарушении кровотока.

Лечение нейроишемической формы синдрома диабетической стопы включает консервативную терапию и хирургическое лечение (реваскуляризацию).

Консервативная терапия предусматривает следующие мероприятия:

- достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена (гликемии и HbA1c);
- своевременный перевод с пероральной антигипергликемической терапии на инсулинотерапию;
- категорический отказ от курения;
- коррекция артериальной гипертензии (достижение целевых уровней АД и поддержание его практически в течение суток);
- коррекция дислипидемии (с помощью гипохолестериновой диеты и гиполипидемической терапии, в первую очередь, путем назначения фенофибрата трайкора, статинов). Особое внимание следует обратить на лечение трайкором. В исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) показано, что лечение пациентов фенофибратом привело к снижению ампутаций по причине развития диабетической стопы на 38%, одновременно снижалась частота инфаркта миокарда на 24%, указанные результаты объясняются не только устранением дислипидемии, но и плейотропными эффектами фенофибрата (трайкора), в том числе нормализацией функции эндотелия артерий, снижением продукции провоспалительных цитокинов (в первую очередь фактора некроза опухоли-α), повышением фибринолитической активности крови.

 Трайкор следует применять по 1 таблетке 145 мг 1 раз в день в течение многих месяцев и даже лет (больных в исследовании FIELD лечили фенофибратом в течение 5 лет);
- лечение антикоагулянтами — преимущественно низкомолекулярными гепаринами: дальтепарином, эноксапарином, надропарином) и антиагрегантами (аспирин, клопидогрель при непереносимости аспирина) под контролем коагулограммы и состояния глазного дна (возможны кровоизлияния на глазном дне);
- лечение препаратами простагландина E1.

Простагландин E1 выпускается в виде препаратов *алпростан* — концентрат для инфузии в ампулах по 100 мкг и *вазопростан* — концентрат для инфузии в ампулах по 20 мкг. Простагландин E1 обладает выраженным сосудорасширяющим и ангиопротекторным действием, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает периферическое сопротивление сосудов и АД.

Основным показанием для назначения препаратов простагландина E1 являются облитерирующие заболевания периферических артерий. Препарат валпростан вводится внутривенно капельно медленно (в течение не менее 2 часов) в дозе 50–200 мкг 1 раз в день или по 50–100 мкг 2 раза в день. Продолжительность курса лечения 2–4 недели.

Препарат вазопростан вводится внутривенно капельно медленно (в течение 2 часов) по 40 мкг

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

2 раза в день или по 60 мкг 1 раз в день (внутривенно капельно в течение 3 часов). Продолжительность курса лечения 2–4 недели.

В некоторых случаях вазопростан вводят внутриартериально по 10 мкг в течение 60–120 минут, с помощью инфузомата можно вводить препарат в течение 12 часов со скоростью 0,1–0,6 нг/кг/мин.

Следует отметить, что препараты простагландина Е1 (в частности, алпростадил) применяют также интракавернозно или интрауретрально для лечения эректильной дисфункции. В настоящее время отношение к такой методике лечения эректильной дисфункции сдержанное.

Хирургическое лечение — хирургическая реваскуляризация – проводится при отсутствии эффекта от консервативного лечения после тщательного обследования, включая ангиографию, особенно при высоких стадиях недостаточности артериального кровообращения нижних конечностей. Используются такие методы реваскуляризации, как баллонная ангиопластика, стентирование, эндартерэктомия, дистальное шунтирование.

При наличии признаков критической ишемии консервативное лечение неэффективно, больного необходимо срочно госпитализировать в отделение хирургическое ангиологии и после обследования решить вопрос о выборе метода хирургической реваскуляризации.

Если нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы осложняется образованием язвы, то лечение проводится так же, как лечение нейропатической формы диабетической нейропатии с язвой (см. выше), включая антибактериальную терапию, используя при этом антибактериальные препараты, эффективные в отношении аэробной и анаэробной инфекции.

Повязки на рану применяются дифференцированно. До устранения ишемии – атравматичные повязки с повидон-йодом или ионизированным серебром, после устранения ишемии — те же повязки, что при лечении нейропатической формы синдрома диабетической стопы. При наличии язвы не рекомендуются мазевые повязки.

Профилактика синдрома диабетической стопы

1. Тщательная компенсация сахарного диабета.
2. Коррекция дислипидемии.
3. Лечение артериальной гипертензии с достижением целевых уровней артериального давления.
4. Лечение диабетической нейропатии.
5. Регулярные осмотры стоп медицинским персоналом, особенно важно регулярное своевременное посещение кабинета «Диабетическая стопа».
6. Своевременное выполнение (по показаниям) хирургической реваскуляризации стопы.
7. Обеспечение больных оптимальной ортопедической обувью.
8. При выборе обуви в магазине учесть, что подходящая обувь для пациента из группы риска развития диабетической стопы должна соответствовать следующим условиям:

Таблица 90.18. Правила ухода за стопами для больных группы риска развития синдрома диабетической стопы

«Разрешающие»	«Запрещающие»
• Обработка ногтей проводится только с помощью пилки. Край ногтя нужно опиливать горизонтально, оставляя углы нетронутыми • Наиболее подходящим средством для удаления мозолей является пемза • После мытья ноги надо насухо вытирать промокательными движениями полотенца, особенно между пальцами • Регулярно использовать крем для ног, не допуская его попадания в межпальцевые промежутки • Согревать ноги теплыми носками без тугих резинок • Необходимо проверять внутреннюю поверхность обуви перед тем, как ее надеть • Ежедневно осматривать стопы для своевременного обнаружения повреждений	• Нельзя пользоваться острыми предметами для ухода за кожей стоп и ногтями • Нельзя согревать ноги грелками, электронагревательными приборами и у батарей отопления • Нельзя принимать горячие (более 40°C) ножные ванны • Нельзя ходить босиком • Следует отказаться от неудобной, жесткой, узкой обуви и обуви на высоком каблуке • Нельзя бороться с мозолями с помощью мозольного пластыря и кератолитических мазей и жидкостей • Нежелательно использовать носки с тугими резинками

- не иметь швов, или иметь минимальное количество швов;
- ширина обуви не должна быть меньше ширины стопы;
- объем обуви должен оптимально регулироваться с помощью шнурков или «липучек»;
- материал верха и подкладки должен быть эластичным;
- в обуви должен быть дополнительный объем для ортопедической стельки;
- стелька должна быть мягкая и толщиной не менее 1 см;
- в обуви должно быть комфортно и не больно.

9. Обувь всегда носить с носками.
10. Соблюдать правила ухода за стопами (см. табл. 90.18).

Лечение диабетической ретинопатии

Диабетическая ретинопатия — специфическое поражение сосудов сетчатки при сахарном диабете с прогрессирующим снижением зрения вплоть до слепоты.

Диабетическая ретинопатия возникает при СД 1 типа в 90% случаев, при СД 2 типа — в 38,9% (Сент-Винсенская декларация по СД, 1992). Частота развития диабетической ретинопатии зависит от длительности течения СД: при длительности до 5 лет — у 9–17% больных, от 5 до 10 лет — у 44–80%, 15 и более лет — у 87–99% больных.

Диабетическая ретинопатия опасна утратой зрения, она является ведущей причиной слепоты во всем мире. Полная слепота наступает у больных сахарным диабетом в среднем в 25 раз чаще по сравнению со всей популяцией.

Основными факторами риска развития диабетической ретинопатии являются: плохая компенсация диабета, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нефропатия.

Кроме развития ретинопатии, при сахарном диабете возможны и другие серьезные поражения органа зрения: катаракта (помутнение хрусталика), глаукома, окклюзия центральной вены сетчатки, нарушение функции глазодвигательных мышц вследствие поражения нервов, их иннервирующих (в рамках диабетической нейропатии).

Для диагностики ретинопатии используются следующие методы: анализ жалоб пациента со стороны органа зрения, диабетологический анамнез (тип сахарного диабета, длительность его течения, степень компенсации сахарного диабета, наличие нейропатии, нефропатии, дислипидемии); осмотр окулиста с определением остроты зрения и исследованием состояния глазного дна — офтальмоскопия; дополнительные специальные методы исследования (см. табл. 90.19).

В табл. 90.20 представлена классификация ретинопатии.

Лечебная программа при диабетической ретинопатии включает следующие мероприятия:

1. Компенсация сахарного диабета с достижением целевых уровней гликемии.
2. Коррекция дислипидемии.
3. Лечение артериальной гипертензии с достижением целевых уровней артериального давления.
4. Лечение фенофибратом (трайкором).
5. Интравитреальное введение ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов.
6. Лазерная коагуляция сетчатки.
7. Витрэктомия.
8. Некоторые дополнительные медикаментозные методы лечения.

Таблица 90.19. Методы диагностики ретинопатии

Обязательные методы	Дополнительные методы
1. Определение остроты зрения (визометрия) 2. Измерение внутриглазного давления (тонометрия) 3. Биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела 4. Офтальмоскопия при расширенном зрачке	1. Фотографирование глазного дна 2. Флюоресцентная ангиография сетчатки 3. УЗИ при наличии значительных помутнений в стекловидном теле и хрусталике 4. Электрофизиологические методы исследования функционального состояния зрительного нерва и нейронов сетчатки 5. Осмотр угла передней камеры глаза (гониоскопия) 6. Измерение полей зрения (периметрия) 7. Оптическая когерентная томография сетчатки

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Компенсация сахарного диабета и достижение индивидуальных целевых уровней гликемии и HbA1c

Подробно о принципах компенсации сахарного диабета и индивидуальных целевых уровнях гликемии и HbA1c см. в главе «Лечение сахарного диабета».

Здесь же приведем лишь некоторые доказательства необходимости компенсации сахарного диабета для уменьшения риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии.

Многоцентровое исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) было проведено в США с 1985 по 1993 г., в исследовании участвовали 1441 больной с СД 1 типа в состоянии декомпенсации углеводного обмена. Из включенных в исследование больных 726 болели диабетом от 1 года до 5 лет и не имели признаков диабетической ретинопатии, они составили группу первичной профилактики диабетической ретинопатии. Остальные 715 человек болели сахарным диабетом от 1 года до 15 лет и имели непролиферативную ретинопатию, они составили группу первичной профилактики диабетической ретинопатии. Сравнивались режимы традиционной инсулинотерапии (одно- или двухразовые инъекции инсулина) и интенсивной инсулинотерапии (многократные инъекции инсулина под контролем гликемии) на частоту развития ретинопатии и нефропатии. Снижения HbA1c до 7,0–7,5% удалось добиться только в группе интенсивной инсулинотерапии.

Результаты исследования DCCT: снижение уровня HbA1c до 7,0–7,5% привело к уменьшению риска развития диабетической ретинопатии на 76%, уменьшению риска прогрессирования диабетической ретинопатии на 64% у пациентов с длительностью сахарного диабета 10 лет и на 53% у больных с длительностью сахарного диабета 15 лет.

Исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) включало больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа и неудовлетворительной его компенсацией. В этом исследовании произведена оценка влияния гликемии на развитие и прогрессирование осложнений сахарного диабета. Результаты исследования UKPDS применительно к диабетической ретинопатии: снижение уровня HbA1c на 0,9% привело к уменьшению риска развития в течение 12 лет на 21%, риска развития диабетической катаракты — на 24%.

Коррекция дислипидемии

В настоящее время считается общепринятой точка зрения о том, что наличие дислипидемии неблагоприятно влияет на течение диабетической ретинопатии (способствует ее прогрессированию), а также является фактором риска развития ее у пациентов с сахарным диабетом.

В исследовании WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) показано, что повышение уровня холестерина на 50 мг% у пожилых пациентов с сахарным диабетом 1 типа увеличивает частоту появления твердых экссудатов в сетчатке на 50%.

В исследовании ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) также доказана тесная взаимосвязь между гиперхолестеринемией, высоким уровнем ЛПНП и триглицеридов и частотой

Таблица 90.20. Классификация ретинопатии

Стадия диабетической ретинопатии	Характеристика изменений сетчатки
Непролиферативная	Микроаневризмы, мелкие кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги, макулопатия (экссудативная, ишемическая, отечная)
Препролиферативная	Присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, колебания калибра), множество мягких и твердых экссудатов, интраретинальные микрососудистые аномалии, более крупные ретинальные геморрагии
Пролиферативная	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния/гемофтальм, образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации
Терминальная	Неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к вторичной рубеозной глаукоме. Образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящее к отслойке сетчатки

выявления твердых экссудативных очагов в сетчатке у пациентов с диабетической ретинопатией. Имеются и другие доказательства взаимосвязи дислипидемии и развития диабетической ретинопатии. Коррекция дислипидемии является важным компонентом лечебных мероприятий при диабетической ретинопатии.

О принципах коррекции дислипидемии при сахарном диабете см. в соответствующем разделе. Здесь лишь отметим, что важнейшим методом лечения дислипидемий при сахарном диабете является применение статинов и фенофибрата трайкора.

Лечение артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии. Исследование WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) показало, что повышение диастолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. повышает риск прогрессирования пролиферативной ретинопатии на 50%. В этом же исследовании установлено, что контроль артериального давления снижает частоту всех осложнений при сахарном диабете на 24%, микрососудистых осложнений (включая и диабетическую ретинопатию) на 37%, инсультов — на 44%, сердечной недостаточности — на 56%, частота смертности при контроле АД снижается на 32%.

Известно, что в норме существует своеобразная ауторегуляция кровотока в сосудах сетчатки: при повышении АД сосуды сетчатки спазмируются, такой механизм сохраняет кровоток в капиллярах сетчатки достаточно стабильным.

При сахарном диабете сосуды сетчатки утрачивают свою барорецепторную чувствительность к изменению артериального давления, вследствие чего высокое АД беспрепятственно передается на сосуды сетчатки, и это обусловливает их гиперперфузию и высокое гидравлическое давление. В связи с указанными обстоятельствами артериальная гипертензия способствует появлению аневризматических расширений сосудов сетчатки, разрывам сосудов и кровоизлияниям, развитию тромбозов сосудов и ишемии сетчатки.

Таким образом, достижение целевых уровней артериального давления (< 140/85 мм рт. ст.) является обязательным лечебным мероприятием при диабетической ретинопатии. Подробно о лечении артериальной гипертензии см. в соответствующем разделе данного руководства. Здесь лишь отметим необходимость ограничения поваренной соли и рациональной (обычно комбинированной) антигипертензивной терапии.

Применяются для лечения артериальной гипертензии практически все классы антигипертензивных препаратов, но особенно важно проводить лечение ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II 1 типа, так как эти препараты не только позволяют контролировать артериальное давление, но и оказывают протекторный эффект на сосуды сетчатки. Подтверждением этому служит исследование DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials Programme), в котором установлено, что длительное лечение антагонистом рецепторов ангиотензина II кандерсартаном способствует регрессии диабетической ретинопатии на 34%.

Лечение трайкором

Трайкор — гиполипидемический препарат фенофибрат, механизм его действия описан выше. Посредством активации PPAR-α-рецепторов ядра клеток трайкор увеличивает экспрессию гена липопротеиновой липазы, вследствие чего увеличивается активность липопротеиназовой липазы с последующим ускоренным катаболизмом липопротеинов очень низкой плотности, увеличением образования липопротеинов высокой плотности, снижением уровня триглицеридов и холестерина, липопротеинов низкой плотности в крови. Наряду с этим трайкор подавляет ангиогенез в сетчатке (ингибирует экспрессию рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста), апоптоз клеток сетчатки, улучшает реологические свойства крови.

В нескольких крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях трайкор показал высокую эффективность по замедлению прогрессирования диабетической ретинопатии и уменьшению потребности в лазерной коагуляции сетчатки.

В исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), в котором участвовали 9795 больных сахарным диабетом 2 типа (длительность наблюдения 5 лет), установлено, что фенофибрат (трайкор) снизил прогрессирование диабетической ретинопатии на 79% и потребность в лазерной коагуляции сетчатки по причине макулопатии на 31%, а общую потребность в лазерной коагуляции на 37%. Пролиферация сосудов сетчатки под влиянием трайкора снизилась на 90%, а отек макулы на 41%.

В 2010 г. закончилось международное многоцентровое исследование ACCORD-EYE (1593 пациента с сахарным диабетом 2 типа, длительность наблюдения 4,7 года), в котором показано, что трайкор уменьшил прогрессирование диабетической ретинопатии на 40%.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Больным с диабетической ретинопатией следует принимать трайкор в таблетках по 145 мг 1 раз в день независимо от приема пищи регулярно, длительно, не менее 8 месяцев подряд. Наряду с благоприятным влиянием на течение и предупреждение развития диабетической ретинопатии, трайкор, как было указано выше, на 47% снижает частоту нетравматических ампутаций по причине диабетической стопы и риск развития нефропатии на 18%.

Интравитреальное введение ингибиторов эндотелиального фактора роста

В настоящее время установлено, что сосудистый фактор роста (VEGF — vascular endothelial growth factor) влияет на рост всех сосудов в норме и патологии, регулирует проницаемость сосудов. При диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке концентрация VEGF в тканях глаза резко возрастает и коррелирует с тяжестью патологических проявлений со стороны сетчатки. Установлено, что избыточное количество VEGF приводит к усилению проницаемости сосудов сетчатки и ее отеку. Кроме того, избыточная секреция VEGF ведет к выраженной неоваскуляризации сетчатки, то есть избыточному образованию новых сосудов, которые становятся источником кровоизлияний в стекловидное тело, и это может приводить к его задней отслойке. При диабетической ретинопатии повышается проницаемость гематоофтальмического барьера, что приводит к проникновению в стекловидное тело большого количества VEGF и запуску механизма клеточной пролиферации, особенно интенсивно протекающий в области задней гиалоидной мембраны, а также между ней и сетчаткой. При интенсивной выраженности этих процессов происходят преретинальные кровоизлияния, а также возможен прорыв крови через заднюю гиалоидную мембрану в стекловидное тело. Указанные процессы вызывают большие пролиферативные изменения в стекловидном теле, разрастание фиброзной ткани, а сокращение ее волокон ведет к усиленной тракции сетчатки, иногда к ее отслойке, а также массивному гемофтальму (кровоизлиянию в стекловидное тело). Высокая концентрация VEGF приводит также к новообразованию сосудов в радужке, изменению угла передней камеры глаза и вторичной рубеозной глаукоме.

Таким образом, роль сосудистого эндотелиального фактора роста в развитии диабетической ретинопатии очень велика. Следует отметить, что именно сами клетки сетчатки гиперпродуцируют сосудистый эндотелиальный фактор роста, приводящий в последующем к ее отеку и неоваскуляризации.

В настоящее время разработан метод лечения диабетической ретинопатии, заключающийся во введении в стекловидное тело антагонистов сосудистого эндотелиального фактора роста. В настоящее время известны три препарата из этой группы: пегабтанид (макуджен), бевацизумаб (авастин) и ранибизумаб (луцентис). Наиболее широко применяемым и изученным является ранибизумаб (луцентис).

Ранибизумаб (луцентис) — Fc-фрагмент моноклонального антитела, связывает и инактивирует все изоформы сосудистого эндотелиального фактора роста. При лечении этим препаратом блокируется VEGF-опосредованный ангиогенез.

При введении в стекловидное тело (интравитреально) избирательно связывается с изоформами VEGF-A, что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов и уменьшению отека макулы.

Луцентис выпускается в растворе для внутриглазного введения, 10 мг/мл (флакон), 0,23 мл.

Показания к лечению препаратом луцентис:

- снижение остроты зрения, связанное с диабетическим отеком макулы в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией у пациентов, которым ранее проводилась лазерная коагуляция;
- неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации у взрослых (это наиболее частая причина снижения зрения у людей в возрасте старше 65 лет;
- лечение снижения остроты зрения, вызванного отеком вследствие окклюзии вен сетчатки.

Рекомендуемая доза луцентиса для внутриглазного введения 0,5 мг (0,05 мл). Содержимое 1-го флакона следует использовать для проведения только одной интравитральной инъекции. При диабетическом отеке макулы инъекции луцентиса в стекловидное тело выполняют ежемесячно и продолжают до достижения стабилизации остроты зрения. Лечение можно сочетать с лазерной коагуляцией.

Лечение луцентисом противопоказано при инфекциях глаза или инфекционных процессах периокулярной локализации, внутриглазном воспалении, детям в возрасте до 18 лет, при лактации, беременности.

В настоящее время опубликованы результаты трех многоцентровых рандомизированных исследований RESOLVE, RESTORE, DRcR. net, в которых убедительно показано, что лечение ин-

травитральными инъекциями ранибизумаба (луцентиса) приводит к повышению остроты зрения, снижению толщины центральной зоны сетчатки, улучшению качества жизни у пациентов с диабетическим макулярным отеком, причем эффект сохраняется длительное время. Во время лечения луцентисом возможны субконъюнктивальные кровоизлияния, боль в глазу, иногда повышение внутриглазного давления. Указанные побочные эффекты бывают редко, выражены нерезко и самостоятельно проходят, в целом переносимость препарата хорошая.

Лазерная коагуляция сетчатки

Лазерная коагуляция сетчатки в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения диабетической ретинопатии. Лазерная коагуляция сетчатки приводит к запустеванию новообразованных сосудов и препятствует росту новых сосудов. После фотокоагуляции ишемических участков сетчатки уменьшается зона гипоксии и снижается секреция эндотелиального сосудистого фактора роста, уменьшается пролиферация, предупреждается рост новых сосудов.

Лазерная коагуляция сетчатки предупреждает развитие гемофтальма (кровоизлияния в стекловидное тело), тракционную отслойку сетчатки, рубеоз радужки и вторичную глаукому. Доказано, что своевременное проведение лазерной коагуляции стабилизирует процесс в 80–90% при непролиферативной и препролиферативной и в 50–60% случаев при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии (Д. В. Липатов, О. М. Смирнова, 2011). Этот метод лечения позволяет сохранить зрение на поздних стадиях ретинопатии у 60% больных сахарным диабетом в течение 10–12 лет.

Существуют 3 основных метода проведения лазерной фотокоагуляции:

а) фокальная лазерная коагуляция — нанесение коагулятов в местах просвечивания флюоресцеина при проведении ангиографии, на участках расположения микроаневризм, экссудатов и мелких кровоизлияний. Этот метод используется для лечения макулопатии с локальной проницаемостью сосудов;

б) барьерная лазерная коагуляция — нанесение мелких фотокоагулятов парамакулярно в несколько рядов; такая методика применяется для лечения непролиферативной ретинопатии, сочетающейся с макулярным отеком;

в) панретинальная лазерная коагуляция — коагуляты наносятся по всей поверхности сетчатки, за исключением макулярной области; эта методика применяется при препролиферативной и пролиферативной стадиях диабетической ретинопатии.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Российской Ассоциации эндокринологов» (2017) приводятся следующие показания для лазерной коагуляции сетчатки:

- абсолютные показания: пролиферативная диабетическая ретинопатия высокого риска, клинически значимый макулярный отек;
- возможные показания — пролиферативная ретинопатия, не относящаяся к группе высокого риска, некоторые случаи препролиферативной ретинопатии.

При HbA1c > 10% и наличии препролиферативной ретинопатии лазерная коагуляция должна быть первым мероприятием и проводиться до существенного улучшения контроля гликемии.

Подробно о методике выполнения лазерной коагуляции сетчатки — см. в соответствующих руководствах по офтальмологии.

Противопоказаниями к лазерной коагуляции сетчатки при диабетической ретинопатии являются:

- помутнение (недостаточная прозрачность) преломляющих сред глаза (катаракта, кровоизлияние в стекловидное тело, помутнение роговицы);
- выраженный фиброз (фиброваскулярная пролиферация III-IV степени);
- ригидный зрачок (не расширяющийся при воздействии мидриатиков);
- отслойка сетчатки.

При помутнении оптических сред может быть рекомендована транссклеральная криоретинопексия, лечебный механизм этой процедуры сходен с лазерной коагуляцией сетчатки. Холодовая деструкция сетчатки с нанесением холодовых аппликатов через склеру также способствует регрессу новообразованных сосудов, вызывает атрофию ишемизированных зон, улучшает обменные процессы и кровообращение в сохранившейся сетчатке.

Витрэктомия

Удаление стекловидного тела (витрэктомия) производится при диабетической ретинопатии по следующим показаниям:

- интенсивное, длительно не рассасывающееся кровоизлияние в стекловидное тело (более 4–6 месяцев);
- тракционная отслойка сетчатки;
- старые, выраженные фиброзные изменения в стекловидном теле;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- диабетический макулярный отек с тракцией задней гиалоидной мембраны.

Некоторые дополнительные методы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии

Ранее для лечения диабетической ретинопатии широко применяли антиоксиданты (эмоксипин 3% р-р внутримышечно 1 мл 1 раз в сутки 10—15 дней или 1% р-р периокулярно 0,5 мл 1 раз в сутки; мексидол 5% р-р 100 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней; гистохром 0,02%-р-р периокулярно 0,5 мл 1 раз в сутки 10 дней); пентоксифиллин (внутрь по 100—200 мг в сутки в течение 2 месяцев), ферментный препарат вобэнзим (5—10 таблеток внутрь 3 раза в день 4 недели); некоторые витаминные препараты. В настоящее время по результатам метаанализов кохрановского сообщества сделан вывод о том, что названные препараты не влияют на прогрессирование диабетической ретинопатии, не эффективны и больше не рекомендуются. Некоторые офтальмологи рекомендуют лечение диабетической ретинопатии *ретиналамином*. Препарат выпускается в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора по 5 мг во флаконах, применяется в виде внутримышечных и парабульбарных инъекций.

Препарат считается ретинонейропротектором, содержит регуляторные пептиды сетчатки глаз скота, обладает следующими механизмами действия:

- улучшает взаимодействие пигментного эпителия сетчатки и наружных сегментов фоторецепторов;
- стимулирует фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки;
- стимулирует репарацию сетчатки;
- уменьшает воспалительные реакции;
- нормализует проницаемость сосудов и коагуляцию крови;
- оказывает иммуномодулирующее действие.

Показаниями к применению ретиналамина при диабетической ретинопатии являются:

- гиперкоагуляция сетчатки после лазерного воздействия;
- профилактика ретромбоза;
- послеоперационная реабилитация больных с отслойкой сетчатки;
- любая стадия диабетической ретинопатии.

Методика лечения ретиналамином: содержимое флакона 5 мг растворить в 1—2 мл изотонического раствора хлорида натрия или воды, или 0,5% раствора новокаина; вводить парабульбарно или внутримышечно по 5—10 мг в течение 5—10 дней; при необходимости — повторный курс через 3—6 месяцев.

Детальных исследований по эффективности лечения ретиналамином диабетической ретинопатии не проводилось, есть лишь отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие о положительных результатах лечения.

Встречаются рекомендации в медицинской литературе о лечении диабетической ретинопатии препаратом *милдронат*. Препарат является аналогом γ-бутиробетаина, ингибирует фермент γ-бутиробетаингидроксилазу, что в конечном счете приводит к торможению синтеза карнитина, снижению скорости транспорта жирных кислот в митохондрии и торможению их окисления. Это в свою очередь усиливает окисление глюкозы, способствует увеличению образования АТФ, оптимизации потребления кислорода тканями. Установлено, что милдронат (мельдоний) обладает антигипоксическими, ангиопротекторными и антиангинальными свойствами. Препарат применяется для лечения ИБС, хронической сердечной недостаточности (в составе комплексной терапии), при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, при дистрофических поражениях сетчатки. Выпускается в капсулах по 250 и 500 мг, в виде 10% раствора по 5 мл и 10 мл в ампуле для внутривенного введения.

При диабетической ретинопатии можно вводить периокулярно (ретробульбарно) по 0,5 мл раствора 1 раз в день или внутривенно по 10 мл 1 раз в день в течение 10 дней. Можно принимать милдронат внутрь по 500—1000 мг в день в течение 2—3 недель.

Лечение *сулодексидом* (Вессел Дуэ Ф) в ряде случаев оказывает положительное влияние на течение диабетической ретинопатии. Подробно о сулодексиде см. в главе «Лечение диабетической нейропатии». Методика лечения сулодексидом диабетической ретинопатии аналогична методике лечения нейропатии.

Больших рандомизированных исследований по лечению диабетической ретинопатии сулодексидом не проводилось.

Пациенты с диабетической ретинопатией нуждаются в постоянном наблюдении офтальмолога. При непролифративной и препролиферативной стадиях диабетической ретинопатии пациент осматривается офтальмологом 2 раза в год, при пролиферативной стадии не менее 3—4 раз в год.

Особенности лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете

Артериальная гипертензия — это стабильное повышение артериального давления: систолического ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического ≥ 90 мм рт. ст. по данным не менее чем двукратных измерений при двух или более последовательных визитах пациента с интервалом не менее 2 недель.

Артериальная гипертензия весьма часто встречается среди больных сахарным диабетом.

В странах Европы АГ констатируется у 10–30% больных СД 1 типа, у 60–80% больных СД 2 типа и у 20–40% лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (J. Hypertension, 1993, 11 : 319–25).

М. В. Шестакова и И. И. Дедов (2011) отмечают, что в Российской Федерации АГ констатируется у 46% больных СД 1 типа (при поражении почек на стадии протеинурии — у 70%) и у 84% больных СД 2 типа, на стадии хронической почечной недостаточности — у 100 % больных при обоих типах сахарного диабета.

Сочетание сахарного диабета и артериальной гипертонии в значительной степени омрачает жизненный прогноз в связи с резким возрастанием риска сердечно-сосудистых катастроф (в первую очередь инсульта и инфаркта миокарда) и резко снижает качество жизни больного.

При сочетании СД и АГ возрастает риск (по сравнению с СД без АГ) (М. В. Шестакова, И. И. Дедов, 2011):

- фатальной ишемической болезни сердца — в 3–5 раз;
- инсульта — в 3–4 раза;
- полной слепоты — в 10–20 раз;
- уремии — в 20–25 раз;
- гангрены ног — в 20 раз;
- смертности — в 5–7 раз.

Общеизвестно, что АГ является фактором риска прогрессирования диабетической нефропатии вплоть до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности и диабетической ретинопатии.

Haffner и соавт. (1999) установили, что 35–75% сердечно-сосудистых и почечных осложнений при сахарном диабете связаны с повышением артериального давления.

В исследовании MRFIT (1993) указано, что при сочетании АГ и СД 2 типа риск сердечно-сосудистой смерти возрастает в 2–3 раза по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией без сахарного диабета.

М. В. Шестакова (2011) указывает следующие причины АГ при сахарном диабете:

а) Сахарный диабет 1 типа:
- диабетическая нефропатия;
- эссенциальная артериальная гипертензия (систолическая и диастолическая, т. е. с одновременным повышением систолического и диастолического артериального давления) — 10%;
- изолированная систолическая артериальная гипертензия (обусловлена выраженным атеросклерозом аорты и в очень большой степени предрасполагает к инсульту) — 5–10%;
- другие эндокринные артериальные гипертензии (например, при сочетании сахарного диабета и синдрома Иценко-Кушинга или феохромоцитомы, или акромегалии и др. эндокринных заболеваний) — 1–3%;

б) Сахарный диабет 2 типа:
- эссенциальная артериальная гипертензия с одновременным увеличением систолического и диастолического артериального давления — 30–35%;
- изолированная систолическая артериальная гипертензия — 40–45%;
- диабетическая нефропатия 15–20%;
- реноваскулярная артериальная гипертензия и ишемическая болезнь почек (обусловлена атеросклерозом почечной артерии) — 5–10%;
- другие эндокринные артериальные гипертензии — 1–3%.

В лечении АГ при сахарном диабете следует учитывать ее основные патогенетические факторы.

У большинства больных СД 1 типа АГ обусловлена прежде всего диабетической нефропатией, и основными патогенетическими факторами АГ являются следующие:

- выраженная активация локальной (почечной) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с образованием высокого уровня ангиотензина II и альдостерона с последующим увеличением реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, увеличением содержания натрия и кальция в стенке артерий и артериол, их спазмом и увеличением периферического сосудистого сопротивления;
- гиперпродукция локального (в почках) АТ II, что вызывает спазмирование артерий, внутриклубочковую гипертензию, а также оказывает ростстимулирующее и митогенное действие на сосуды почек, вызывает увеличение мезангиального матрикса, пролиферацию мезангия и, следовательно, увеличивает вероятность развития диабетического гломерулосклероза;
- снижение чувствительности почечных канальцев к пресердному натрийуретическому пепти-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

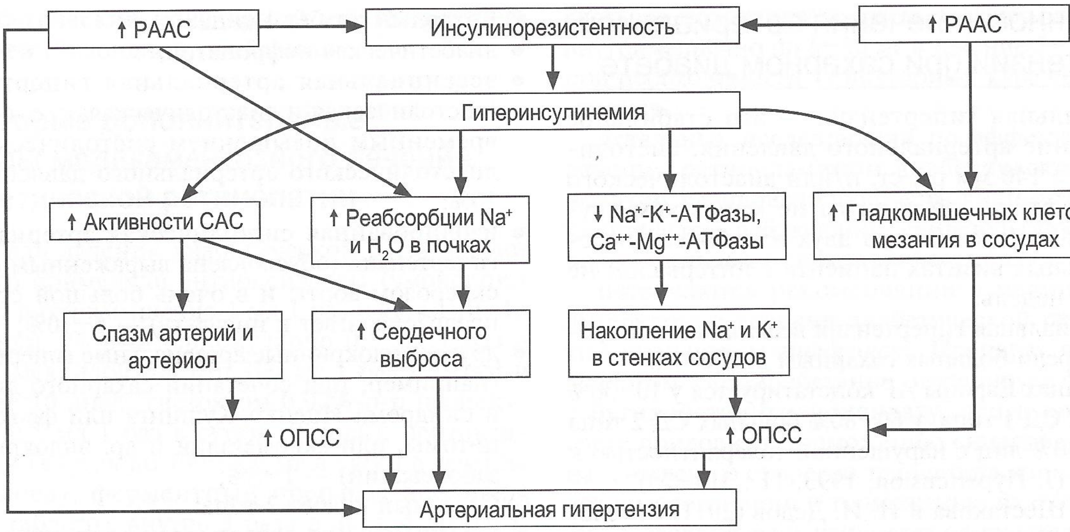


Рис. 90.5. Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа.
Условные обозначения: ↑ – увеличение, ↓ – снижение, САС – симпатоадреналовая система, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, РААС – ренинангиотензинальдостероновая система.

ду (в норме он увеличивает диурез и вызывает вазодилатацию);

- снижение активности калликреина (обладает гипотензивным эффектом);
- поражение эндотелия сосудов, при этом уменьшается синтез вазодилатирующих факторов (простациклина, оксида азота) и резко возрастает синтез вазоконстрикторов эндотелием (тромбоксана, эндотелина, ангиотензина II и др.).

При отсутствии нефропатии АГ при сахарном диабете 1 типа встречается лишь в 10% случаев.

Патогенез АГ при СД 2 типа представлен на рис. 90.5.

В табл. 90.21 приведены критерии диагностики АГ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии по лечению АГ (2013).

Большое значение имеет учет клинических особенностей артериальной гипертензии при сахарном диабете:

- отсутствие ночного снижения АД в связи с поражением вегетативной нервной системы, что резко увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (прежде всего инсульта и инфаркта миокарда);
- сочетание АГ с ортостатической артериальной гипотензией (увеличение АД в положении лежа и выраженное снижение при переходе в положение сидя или стоя; причина развития артериальной гипотензии ортостатической — автономная вегетативная кардиопатия;
- частое сочетание АГ с нарушениями сердечного ритма, в частности, с постоянной тахикардией (вследствие автономной вегетативной кардиопатии), возможны другие нарушения сердечного ритма;
- часто гипертензия «белого халата», т. е. в офисе врача артериальное давление у больного превышает норму (соответствует критериям АГ), а домашнее АД нормальное; установлено, что гипертензия «белого халата» тоже увеличивает сердечно-сосудистый риск;
- больной с сочетанием АГ и СД при стратификации кардиоваскулярного риска всегда относится в группу очень высокого риска;

Таблица 90.21. Определение артериальной гипертензии по офисным и неофисным значениям артериального давления (Рекомендации ЕОК и ЕОГ 2013 г. по лечению АГ)

Категория АД	АД сист. (мм рт.ст.)		АД диаст. (мм рт.ст.)
Офисное АД	≥ 140	и/или	≥ 90
Амбулаторное АД *(суточное мониторирование)*			
Среднедневное (бодрствование)	≥ 135	и/или	≥85
Средненочное (сон)	≥ 120	и/или	≥ 70
Среднесуточное	≥ 130	и/или	≥ 80
Домашнее АД	≥ 135	и/или	≥ 85

Примечание: офисное АД – АД, измеренное врачом в поликлинике.

- высокая солевая чувствительность — т. е. весьма значительное повышение АД (значительно более выраженное по сравнению с лицами с нормальной солевой чувствительностью) в ответ на повышенное потребление соли с пищей (Mogensen, 2003).

Суточный ритм АД у больных сахарным диабетом значительно меняется на разных стадиях диабетической нефропатии (Poulsen и соавт., 1994).

В зависимости от поведения АД ночью различают следующие категории больных: «дипперы» — АД ночью снижается, «нон-дипперы» — отсутствует ночное снижение АД, «найт-пикеры» — в ночные часы АД повышается по сравнению с дневными значениями. М. В. Шестакова и И. И. Дедов (2011) выявили, что среди больных СД 1 типа при отсутствии диабетической нефропатии (при нормоальбуминурии) 33% относятся к «нон-дипперам», а 67% — к «дипперам»; на стадии микроульбуминурии — 58% «нон-дипперы», 19% — «найт-пикеры», 23% — дипперы; на стадии протеинурии 37% «найт-пикеры», 63% — «нон-дипперы»; на стадии ХПН — 40% — «нон-дипперы», 60% — «найт-пикеры». Таким образом, по мере прогрессирования диабетической нефропатии уменьшается количество больных, у которых происходит снижение АД ночью и увеличивается количество лиц, у которых АД ночью повышается по сравнению с дневными показателями.

Указанные обстоятельства аргументируют необходимость проведения суточного мониторирования АД у больных сахарным диабетом. В исследовании The Ohasama Study (2001) было показано, что у больных сахарным диабетом — «нондипперов» риск смерти от сердечно-сосудистых причин возрастает в 2,6 раза, от инсульта — в 2 раза; у больных СД — «найт-пикеров» — соответственно в 3,7 и в 3,9 раза.

Необходимо учитывать также эпизоды ортостатической артериальной гипотензии у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Согласно Masakie и соавт. (1993) и рекомендациям Американской академии нейрологии (1996), диагностическим критерием ортостатической гипотензии является снижение систолического АД на ≥20 мм рт. ст. и/или диастолического АД на ≥10 мм рт. ст. в ортостазе. Ортостатическая гипотензия обусловлена развитием автономной вегетативной нейропатии. Легкие случаи ортостатической гипотензии ограничиваются обычно липотимией (предобморочным состоянием), которая продолжается около 3—5 сек и проявляется головокружением, потемнением в глазах, тошнотой, шумом в ушах, ощущением «проваливания». В более тяжелых случаях далее развивается обморок (кратковременная потеря сознания) — 5—10 сек. Во время обморока отмечаются потливость, широкие зрачки, нитевидный пульс, мышечная гипотония, АД низкое (60—50/40 мм рт. ст.). В наиболее тяжелых случаях при длительности обморока более 10 сек появляются судороги, возможно непроизвольное мочеиспускание, редко — прикус языка.

У некоторых пациентов артериальная гипотензия ортостатическая может проявляться выраженной головной болью при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Ортостатическую гипотензию усиливают трициклические антидепрессанты (больные могут принимать их в связи с болевой диабетической полинейропатией), а также антигипертензивные препараты, особенно вазодилатирующие и диуретики, назначаемые для лечения АГ.

Регулярно возникающая и длительно существующая артериальная ортостатическая гипотензия может вызывать длительное ощущение усталости. Эпизоды ортостатической гипотензии могут усугубляться после инъекции инсулина.

Контроль АД, достижение целевых уровней АД у больных СД с АГ является чрезвычайно важным, так как во многом определяет жизненный прогноз. В исследовании UKPDS показано, что контроль АД у больных сахарным диабетом на уровне 144/82 мм рт. ст. привел к снижению риска развития:

- любых осложнений сахарного диабета — на 24%;
- смерти, связанной с сахарным диабетом и его осложнениями — на 32%;
- микроангиопатий — на 37%;
- инсульта — на 44%;
- сердечной недостаточности — на 56%;
- прогрессирующей ретинопатии — на 34%;
- ухудшения зрения — на 47%.

Было также установлено, что снижение АД систолического на 10 мм рт. ст. и АД диастолического на 5 мм рт. ст. более эффективно снижает риск прогрессирования любого сосудистого осложнения сахарного диабета, чем снижение HbA1c на 1% (в частности, риск ретинопатии и нефропатии снижается на 37%, инфаркта миокарда на 11%).

Лечение АГ у больных сахарным диабетом предполагает обязательное достижение целевых уровней артериального давления. В рекомендациях ЕОК и ЕОГ 2013 г. по лечению артериальной гипертензии предлагается следующая тактика

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лечения АГ у больных сахарным диабетом (табл. 90.22).

Целевые уровни АД у больных сахарным диабетом такие же и в клинических рекомендациях МЗ России «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2013).

В рекомендациях Американской ассоциации по изучению сахарного диабета «Ведение пациентов с сахарным диабетом» (2013) приводятся следующие рекомендации по целевому уровню АД:

- лицам с СД и АГ следует назначить антигипертензивную терапию; целевым является АД систолическое < 140 мм рт. ст.;
- для некоторых пациентов, например, более молодого возраста, могут быть целесообразны более низкие целевые значения АД систолического (например, < 130 мм рт. ст.), если их возможно достичь без чрезмерного лечения;
- пациентам с сахарным диабетом следует проводить лечение до достижения диастолического артериального давления < 80 мм рт. ст.;
- у беременных с СД и АГ целевое АД составляет 110–129/65–79 мм рт. ст.

В 2011 г. были опубликованы метаанализы Reboldi G. и соавт. и Bangalore S. и соавт., согласно которым целевой уровень снижения АД должен быть 130–139/80 мм рт. ст., положительный эффект снижения систолического АД < 130 мм рт. ст. не доказан, в частности, риск инфаркта миокарда не снижается, а риск инсульта даже увеличивается.

В 2012 г. опубликовано «Клиническое практическое руководство по ведению (лечению) артериального давления при «хронической болезни почек» KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) — Международной организации по улучшению исходов хронической болезни почек. В этом документе приводятся следующие важные положения:

- пациентов с СД и хронической болезнью почек с экскрецией альбумина < 30 мг в сутки и АДс > 140 мм рт. ст. и/или АДд > 90 мм рт. ст. следует лечить гипотензивными препаратами до АДс < 140 и АДд < 90 мм рт. ст.;
- пациентов с СД и хронической болезнью почек и экскрецией альбумина > 30 мг в сутки и АДс > 130 и/или АДд > 80 мм рт. ст. следует лечить гипотензивными препаратами до АДс ≤ 130 и АДд ≤ 80 мм рт. ст.

Общие основные положения лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

1. Необходимо добиваться целевого уровня артериального давления.
2. Следует учитывать суточные ритмы артериального давления.
3. Необходимо сочетать немедикаментозную (изменение образа жизни) и медикаментозную антигипертензивную терапию.
4. Изменение образа жизни для больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом включает:
 - снижение избыточной массы тела (на каждые 10 кг снижения массы тела АДс снижается на 5–10 мм рт. ст.); необходимо

Таблица 90.22. Тактика лечения артериальной гипертензии и целевые уровни АД у больных сахарным диабетом (рекомендации ЕОК и ЕОГ, 2013)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Назначение антигипертензивной терапии больным с АДс ≥160 мм рт.ст. является обязательным. Настоятельно рекомендуется также начинать фармакотерапию при АДс ≥140 мм рт.ст.	I	A
У больных СД рекомендуется целевое АДс < 140 мм рт.ст.	I	A
У больных СД рекомендуется целевое значение АДд < 85 мм рт.ст.	I	A
У больных СД рекомендуется и можно использовать все классы антигипертензивных препаратов. Предпочтительны блокаторы РААС, особенно при наличии микроальбуминурии	I	A
Рекомендуется подбирать препараты индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний	I	C
Одновременное назначение двух блокаторов РААС не рекомендуется, и у больных СД его следует избегать		

Примечание: АДс – артериальное давление систолическое, АДд – артериальное давление диастолическое, СД – сахарный диабет.

добиваться нормальной массы тела (индекс массы тела 18,5–24,9 кг/рост×м^2);
- ограничение употребления жиров (особенно насыщенных) и количества продуктов, богатых холестерином (суточное потребление холестерина с продуктами должно быть < 200 мг); увеличение употребления продуктов, богатых пищевыми волокнами, калием, магнием, увеличение употребления овощей и фруктов — эти изменения в рационе приводят к дополнительному снижению АДс на 8–14 мм рт. ст.;
- ограничение употребления поваренной соли до 5–6 г в сутки, это приводит к снижению АДс на 2–8 мм рт. ст.;
- регулярные аэробные физические нагрузки (минимум по 30–40 мин. ежедневно, разумеется, с учетом физических возможностей пациента) — это дополнительно снижает АДс на 4–9 мм рт. ст.;
- ограничение употребления алкоголя: мужчинам — не более 30 мл в сутки (это эквивалентно 200 мл вина или 50 мл крепких алкогольных напитков, женщинам не более 15 мл алкоголя в сутки). Снижение употребления алкоголя до указанных величин способствует дополнительному снижению АД на 2–6 мм рт. ст. (более целесообразно полностью отказаться от алкоголя);
- категорический отказ от курения.

5. Следует применять антигипертензивные препараты, которые отвечают следующим требованиям:
 - обладают высокой антигипертензивной эффективностью, хорошо переносятся и практически не вызывают побочных эффектов;
 - оказывают круглосуточный гипотензивный эффект;
 - не нарушают углеводный и липидный обмен;
 - обладают органопротективным действием (прежде всего кардио- и нефропротективным);
 - не нарушают сексуальную функцию мужчин.
6. Большинству пациентов, страдающих СД и АГ, для достижения целевого уровня требуется комбинированная антигипертензивная терапия, особенно при 2 и 3 ст. АГ.
7. Использовать в лечении пациентов с АГ и СД можно любой препарат из 5 основных классов антигипертензивных средств (диуретики, β-адреноблокаторы, блокаторы или антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к АТ II), но предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ и антагонистам рецепторов АТ II.
8. Комбинированная антигипертензивная терапия в качестве одного из компонентов комбинации должна включать ингибитор АПФ или антагонист рецепторов к АТ II. В составе комбинированной терапии часто применяют препараты из дополнительной группы антигипертензивных средств (прямые ингибиторы ренина, α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов).
9. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализированной и пожизненной.
10. В связи с повышенной частотой ортостатической гипотензии антигипертензивная терапия проводится также и под контролем АД в вертикальном положении пациента.

Влияние антигипертензивных препаратов на углеводный и липидный обмен показано в табл. 90.23.

Как видно из таблицы, к антигипертензивным препаратам, которые не ухудшают состояние липидного и углеводного обменов, относятся ингибиторы АПФ, антагонисты (блокаторы) рецепторов к АТ II 1 типа, антагонисты кальция, селективные β-адреноблокаторы, индапамид-ретард, агонисты имидазолиновых рецепторов.

Усугубить имеющиеся нарушения липидного и углеводного обменов могут тиазидные диуретики и петлевой диуретик фуросемид (метаболически нейтральным является петлевой диуретик торасемид [диувер, бритомар]).

Механизм неблагоприятного влияния тиазидных диуретиков на углеводный обмен

Выраженное калийвыводящее действие этих препаратов приводит к потере внеклеточного и внутриклеточного калия в клетках поджелудочной железы, к нарушению секреции инсулина и развитию гипергликемии. Чем больше диуретик выводит калий, тем больше его диабетогенный эффект.

Калийвыводящий эффект тиазидов носит исключительно дозозависимый характер.

При дозе гидрохлортиазида 12,5 мг/сутки и менее его калийвыводящий эффект незначителен и, следовательно, диабетогенный эффект не должен проявляться. В масштабном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), включавшем более 12000 лиц без СД, было показано, что прием тиазидных диуретиков в дозах 12,5–25 мг/сутки в течение 6 лет

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 90.23. Влияние антигипертензивных препаратов на липидный и углеводный обмен (В.В.Задионченко и соавт., с изм., 2004)

Класс препарата	ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	Чувствительность к инсулину	Толерантность к глюкозе	Гликемия
Тиазидные диуретики	↑	↑	=	↑	↓	↓	↑
Петлевые диуретики	↑	↑	=	↑	↓	↓	↑
Индапамид ретард	=	=	↑	=	=	=	=
Спиронолактон	=	=	=	=	=	=	=
Неселективные β-блокаторы	=	= ↑	↓	↑	↓	↓	↑
Селективные β-блокаторы (бисопролол и др.)	=	=	=	=	=	=	=
Антагонисты кальция	= ↓	= ↓	= ↓	=	↑ =	↑ =	= ↓
Ингибиторы АПФ	=	=	=	=	↑	↑	= ↓
α1-Адреноблокаторы	↓	↓	↑	↑	↑ =	↑ =	= ↓
Блокаторы АТ1-рецепторов	=	=	=	=	↑	=	=
Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов	↓	↓	↑	↓	↑	↑	= ↓

Примечание: ↑ – повышает, ↓ – понижает, = – не изменяет.

не сопровождается увеличением риска развития сахарного диабета типа 2.

Таким образом, многоцентровые контролируемые исследования подтвердили, что опасность развития сахарного диабета типа 2 de novo при длительном применении тиазидных диуретиков минимальна при их дозе не выше 25 мг/сутки.

Кроме того, следует учесть, что тиазидные диуретики способны усугубить дислипидемию (повысить содержание в крови холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов) и увеличить содержание в крови мочевой кислоты, значительно ухудшить половую функцию у мужчин.

К препаратам, не ухудшающим половую функцию мужчин, относятся ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1 типа, антагонисты кальциевых каналов, β1-кардиоселективные адреноблокаторы (бисопролол и небивалол даже улучшают половую функцию у мужчин).

Неселективные β-адреноблокаторы нарушают половую функцию мужчин значительно.

Общие рекомендации по лечению АГ при СД ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента

- иАПФ являются препаратами выбора (препаратами 1-го ряда) в лечении АГ при СД, так как они метаболически нейтральны, повышают чувствительность тканей к инсулину, уменьшают инсулинорезистентность и даже способны в определенной мере предупреждать развитие сахарного диабета 2 типа, обладают кардиопротекторным и нефропротекторным действием. Современная классификация ингибиторов АПФ приведена в табл. 90.24;
- иАПФ особенно необходимы пациентам с СД и различными степенями тяжести сердечной недостаточности, а также перенесшими инфаркт миокарда, кроме того, пациентам, страдающим диабетической нефропатией, так как они обладают нефропротективным эффектом независимо от антигипертензивного эффекта. иАПФ способны устранить микроальбуминурию и уменьшают выраженность протеинурии. В связи с этим иАПФ должны быть назначены пациентам с диабетической нефропатией при выявлении микроальбуминурии даже при нормальном АД;
- лечение иАПФ следует проводить под контролем АД, креатинина и калия сыворотки крови, особенно на стадии ХПН;
- при повышении содержания креатинина в крови > 30% по сравнению с исходной величиной (до начала применения иАПФ) и уровня калия > 6 ммоль/л иАПФ следует отменить;
- предпочтение следует отдавать иАПФ, оказывающим наиболее выраженное ингибирующее влияние на тканевую ренин-ангиотензиновую систему, в том числе локализующуюся в почках (периндоприл, рамиприл, квинаприл, трандалаприл);

Таблица 90.24. Классификация ингибиторов АПФ

Классы/Подклассы	Препараты/Свойства
Класс I	*Липофильные лекарства с почечной элиминацией*
	Каптоприл (капотен) 50-150 мг/сут
Класс II – Липофильные пролекарства	
Подкласс IIA	*С преимущественно почечной элиминацией (>60%)*
	Беназеприл (лотензин) 5-40 мг/сут
	Квинаприл (аккупро) 10-40 мг/сут
	Цилазаприл (инхибейс) 5-20 мг/сут
	Эналаприл 5-40 мг/сут
	Зофеноприл 5-30 мг/сут, при необходимости до 60 мг/сут
Подкласс IIB	*Препараты с двумя основными путями элиминации*
	Моэксиприл (моэкс) 7,5-30 мг/сут
	Рамиприл (тритаце, хартил) 5-20 мг/сут
	Фозиноприл (моноприл) 10-80 мг/сут
	Периндоприл (престариум) 5-10 мг/сут
Подкласс IIC	*Препараты с преимущественно печеночной элиминацией (>60%)*
	Спираприл (квадроприл, ренпресс) 12,5-50 мг/сут
	Трандаприл (гоптен) 0,5-4 мг/сут
Класс III	*Гидрофильные лекарства с почечной элиминацией*
	Лизиноприл 10-40 мг/сут не метаболизируется в организме

- следует помнить о том, что у пациентов пожилого возраста с распространенным атеросклерозом возможен двусторонний стеноз почечных артерий атеросклеротического генеза, в этой ситуации иАПФ противопоказаны;
- иАПФ противопоказаны при беременности и лактации.

Общие рекомендации по лечению АГ у пациентов с СД антагонистами рецепторов к ангиотензину II 1 типа

Антагонисты рецепторов к АТ II наряду с иАПФ являются препаратами выбора в лечении АГ при СД. Препараты данной группы представлены в табл. 90.25. К антагонистам рецепторов ангиотензина II полностью применимы те же самые положения, которые были изложены выше в разделе «Общие рекомендации по лечению АГ при СД ингибиторами АПФ. Следует только отметить, что антагонисты рецепторов к АТ II имеют лучший профиль переносимости. Они не вызывают кашля, осиплости, аллергических реакций, таких как отек Квинке, крапивница. Кроме того, для антагонистов рецепторов к АТ II не характерен феномен ускользания эффекта, который иногда развивается при длительном лечении ингибиторами АПФ. Феномен ускользания обусловлен активацией альтернативных путей превращения АТ I в АТ II (т. е. превращение АТ I в АТ II под влиянием тканевых химаз).

Таким образом, показания к назначению антагонистов рецепторов к АТ II те же, что и для АПФ, и кроме того, непереносимость иАПФ.

Общие рекомендации по лечению АГ при СД антагонистами кальциевых каналов

- Антагонисты кальция являются метаболически нейтральными, не оказывают неблагоприятного

Таблица 90.25. Антагонисты рецепторов 1 типа к ATII

Международные названия	Патентованные названия	Дозы (мг/сут)	Кратность приема (в сутки)
Валсартан	Диован	80-160	1
Ирбесартан	Апровель	150-300	1
Кандесартан	Атаканд	8-16	1
Лосартан	Сентор	50-100	1
Тазосартан		150-200	1
Телмисартан	Прайтор	20-60	1
Эпрасартан	Теветен	400-800	1
Олмесартан		20-40	1

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

влияния на липидный и углеводный обмены, не повышают риск развития сахарного диабета 2 типа. Препараты этой группы представлены в табл. 90.26;

- следует применять для лечения АГ антагонисты кальция длительного действия, причем это относится в первую очередь к антагонистам кальция дигидропиридиновым (препараты этой группы короткого действия активируют симпатоадреналовую систему по рефлекторному типу, вызывают тахикардию и у пациентов с сопутствующей ИБС, сердечной недостаточностью могут ухудшить течение этих заболеваний и жизненный прогноз);
- антагонисты кальция из группы дигидропиридиновых — амлодипин и лерканидипин — обладают антиатеросклеротическим эффектом, являются препаратами выбора в предупреждении инсультов у больных с изолированной систолической артериальной гипертензией (особенно у больных сахарным диабетом 2 типа);
- дигидропиридиновые антагонисты кальция амлодипин и лерканидипин обеспечивают суточный 24-часовой контроль АД, предупреждают ночное повышение АД;
- дигидропиридиновый антагонист кальция лерканидипин и недигидропиридиновые антагонисты кальция верапамил и дилтиазем обладают нефропротекторным, антипротеинурическим эффектом и могут быть рекомендованы для лечения АГ у больных с диабетической нефропатией;
- антагонисты кальция целесообразно применять в лечении АГ у больных сахарным диабетом, страдающих одновременно ишемической болезнью сердца;
- недигидропиридиновые антагонисты кальция (ритм-замедляющие антагонисты кальция верапамил, дилтиазем) следует рекомендовать пациентам с СД и АГ, имеющим суправентрикулярные нарушения сердечного ритма (суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, суправентрикулярная экстрасистолия);
- дигидропиридиновый антагонист кальция лерканидипин (леркамен) способствует уменьшению отложения амилоида в головном мозге и при длительной терапии может предупреждать развитие болезни Альцгеймера;
- лерканидипин является наиболее хорошо переносимым дигидропиридиновым антагонистом кальция, практически не вызывает отеков, тахикардии и других побочных эффектов. В дозе 10—20 мг в сутки в течение 8 недель снижает гликемию натощак и HbA1c по сравнению с исходными у пациентов с СД 2 типа и АГ;
- антагонисты кальция, преимущественно дигидропиридиновые (амлодипин, лерканидипин), целесообразны в лечении АГ у больных СД, страдающих атеросклерозом артерий нижних конечностей (дигидропиридиновые антагонисты кальция проявляют антиатеросклеротическое и противоспастическое действие).

В группе недигидропиридиновых антагонистов кальция следует отметить верапамил SR длительного действия, который проявляет следующие благоприятные эффекты у больных СД с АГ:

- снижает активность симпатической нервной системы, замедляет сердечный ритм и является препаратом выбора при лечении больных АГ, склонных к тахикардии и подверженных психоэмоциональному стрессу;
- эффективен во вторичной профилактике инфаркта миокарда и показан больным сахарным диабетом, страдающим не только АГ, но и нестабильной стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда.

Некоторые пациенты с СД и АГ могут одновременно иметь хроническую обструктивную болезнь легких или бронхиальную астму. В этой ситуации антигипертензивными препаратами выбора могут быть антагонисты кальция.

Таблица 90.26. Антагонисты кальциевых каналов

I. Дигидропиридиновые производные (вазоселективные)

- Амлодипин: длительность действия – 24-36 ч, суточная доза – 5-10 мг в 1 прием
- Лерканидипин (леркамен): длительность действия 24 часа, суточная доза 5-20 мг в 1 прием

II. Производные фенилалкиламинов (одинаковая блокада кальциевых каналов сосудов и миокарда)

- Верапамил (финоптин, изоптин) короткого действия: суточная доза 120-480 мг в 3-4 приема
- Верапамил-ретард, верапамил SR длительного действия: суточная доза 120-480 мг в 1-2 приема

III. Производные бензотиазепинов (кардиоселективные)

- Дилтиазем (кардизем, кардил, дилзем) короткого действия: суточная доза 120-320 мг в 3-4 приема
- Дилтиазем-ретард, алтиазем RR длительного действия: суточная доза 120-320 мг в 1-2 приема

Таблица 90.27. β-Адреноблокаторы в лечении АГ

Некардиоселективные (могут усиливать дислипидемию и нарушать толерантность к глюкозе)

- Пропранолол (анаприлин, индерал) сут. доза 60-160 мг, в 2-3 приема
- Пропранолол-ретард (индерал LA) сут. доза 160-320 мг в 1-2 приема
- Надолол (коргард) сут. доза 40-160 мг в 1-2 приема
- Пиндолол (вискен) сут. доза 10-40 мг в 2-3 приема
- Окспренолол (тразикор) сут. доза 60-200 мг в 2-3 приема

Кардиоселективные (не вызывают дислипидемии и нарушений углеводного обмена)

- Бисопролол (конкор) сут. доза 2,5-10 мг 1 раз в сутки
- Метопролол (эгилок) сут. доза 50-200 мг в 2-3 приема
- Метопролол-ретард сут. доза 100-200 мг в 1-2 приема
- Небиволол (небилет) сут. доза 5-15 мг в 1-2 приема

Вазодилатирующие (особенно при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей и ХСН)

- Карведилол (дилатренд) сут. доза 25-75 мг в 2 приема (вазодилатация за счет блокады α-рецепторов)
- Небиволол (небилет) сут. доза 5-15 мг в 1-2 приема (вазодилатация за счет продукции оксида азота)

Общие рекомендации по лечению АГ у больных СД β-адреноблокаторами

- β-Адреноблокаторы (табл. 90.27) достоверно снижают риск общей и сердечно-сосудистой смертности при ИБС, поэтому являются обязательным компонентом комплексной терапии больных СД и АГ, страдающих, кроме того, ИБС, сердечной недостаточностью (при сердечной недостаточности применяются только бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небивалол), перенесших инфаркт миокарда;
- следует применять селективные β1-адреноблокаторы в связи с тем, что неселективные β-блокаторы вызывают ряд побочных метаболических эффектов (табл. 90.28).
- селективные β-адреноблокаторы в меньшей степени оказывают негативные метаболические эффекты, а вазодилатирующие β-блокаторы (небиволол, карведилол) улучшают показатели углеводного и липидного обмена, повышают чувствительность тканей к инсулину, эти препараты предпочтительны при СД с АГ;
- особенно актуально применение небиволола (небилета) в лечении АГ у больных с СД в связи с тем, что небиволол уменьшает инсулинорезистентность на 18–20% и восстанавливает чувствительность к инсулину (Celik T. и соавт., 2006) у больных СД 2 типа, значительно улучшает показатели липидного обмена при СД 2 типа (снижает уровень ХС ЛПНП и общего холестерина и триглицеридов, одновременно повышая уровень ХС ЛПВП — Schmidt A. C.

Таблица 90.28. Побочные метаболические эффекты неселективных β-блокаторов, связанные с блокадой β2-рецепторов

Побочный эффект	Механизм
Нарушение толерантности к глюкозе	Снижение секреции инсулина, повышение инсулинорезистентности на 25-30%
Дислипидемия (гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПНП)	Снижение активности липопротеинлипазы, расщепляющей ТГ до свободных жирных кислот
Нарушение распознавания гипогликемии у больных СД, получающих гипогликемизирующую терапию	Снижение выброса катехоламинов, опосредующих симптомы гипогликемии
Затрудненный выход из гипогликемии (опасность гипогликемической комы)	Торможение высвобождения глюкозы в кровь (гликогенолиза в печени и мышцах, глюконеогенеза в печени), подавление секреции глюкагона
Ухудшение течения периферической ангиопатии	Артериальная вазоконстрикция

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

и соавт., 2007). Кроме того, небиволол не ухудшает, а улучшает половую функцию мужчин, обладает уростимулирующими свойствами, улучшает мочеиспускание и снижает риск развития уродинамических нарушений у больных сахарным диабетом.

Общие рекомендации по лечению АГ при СД диуретиками

- В связи с высокой чувствительностью больных СД к поваренной соли, наклонностью к задержке натрия и воды и нередко объемзависимым характером АГ, лечение диуретиками (табл. 90.29) часто оказывается необходимым.
- Тиазидные диуретики снижают риск инфаркта миокарда и инсульта у больных АГ, в том числе и у больных СД 2 типа, страдающих АГ.
- Лечение АГ при СД диуретиками проводится практически всегда в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, наиболее эффективны комбинации тиазидных диуретиков и иАПФ или АРА.
- Тиазидный диуретик гидрохлортиазид в дозе менее 25 мг в сутки не усугубляет и не вызывает дислипидемию и гипергликемию и может применяться для лечения АГ у пациентов с СД.
- Тиазидные диуретики противопоказаны больным с ХПН и гиперурикемией.
- При развитии отечного синдрома у больных СД (вследствие, например, СН, ХПН) показаны петлевые диуретики (фуросемид, торасемид), однако органопротективные свойства у петлевых диуретиков не установлены.
- Для перманентной терапии АГ при СД в составе комплексной терапии предпочтение следует отдавать тиазидоподобному диуретику индапамиду, особенно его продленной форме — индапамид-ретард.

Механизм действия и преимущества индапамида перед гидрохлортиазидом

Тиазидоподобный диуретик с вазодилатирующими свойствами индапамид обладает преимуществами перед гидрохлоротиазидом и хлорталидоном (Kaplan N. M., 1996).

Индапамид наряду с диуретическим эффектом оказывает прямое сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии (Campbell D. B., Brackman F., 1990), причем периферическая вазодилатация преобладает над натрийуретическим эффектом.

Индапамид усиливает синтез эндотелием простациклина, снижает агрегацию тромбоцитов, является слабым антагонистом кальция, снижает чувствительность сосудистой стенки к прессорным аминам и усиливает продукцию сосудорасширяющиэх простагландинов, обеспечивает вазопротекцию.

При такой же, как у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков антигипертензивной эффективности, индапамид не влияет существенно на липиды крови и углеводный обмен, не вызывает гипокалиемии, гиперурикемии. Индапамид не снижает толерантность к глюкозе у больных АГ, в том числе при СД, чем выгодно отличается от традиционных диуретиков, которые примерно в 30% случаев вызывают нарушение толерантности к глюкозе (Kaplan N. M., 1996).

Четко проявляет нефропротекторное, кардиопротекторное действие и предупреждает развитие инсульта у больных АГ.

Индапамид продленного действия уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка. В исследовании LIVE (Left ventricule hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril, Gosse P. и соавт., 2000) показано, что лечение индапамидом продленного действия в течение 1 года привело у больных АГ

Таблица 90.29. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Диуретические препараты	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Средние дозы, мг/сут	Путь элиминации
Гидрохлортиазид	60-80	10-12	12,5-25	почечный
Хлортиазид	33-65	15-27	12,5-25	почечно-печеночный
Хлорталидон (оксадолин)	60-65	24-50	12,5-25	почечно-печеночный
Ксипамид	70-90	5-14	10-20	почечно-печеночный
Метолазон	50-60	8-14	0,5-50	почечно-печеночный
Индапамид	90-100	15-25	1,5	почечно-печеночный
Индапамид-ретард	90-100	25	1,5	почечно-печеночный

к уменьшению массы миокарда левого желудочка на 14,2 г, а лечение эналаприлом — на 3,0 г.

В исследовании NESTOR доказан антипротеинурический эффект продленного индапамида (в дозе 1,5 мг в сутки) у больных СД 2 типа (Marre M. и соавт., 2004).

В крупном рандомизированном исследовании PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study, 1998), изучавшем 5665 больных с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе в сравнении с плацебо, изучали влияние индапамида 2,5 мг в сутки на риск развития фатального и нефатального инсульта.

Наблюдение за больными продолжалось в течение 2 лет.

В группе больных, лечившихся индапамидом, частота повторных нарушений мозгового кровообращения в основной группе была на 29% ниже, чем в контрольной (Liu L., Liu G. 1998).

Общие рекомендации по лечению больных СД и АГ α-адреноблокаторами

α-Адреноблокаторы блокируют постсинаптические α1-адренорецепторы, уменьшают периферическое сопротивление и снижают АД. Кроме того, α-адреноблокаторы расслабляют гладкую мускулатуру предстательной железы и облегчают мочеиспускание у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

α-Адреноблокаторы благоприятно влияют на липидный и углеводный обмен: они уменьшают инсулинорезистентность, повышают чувствительность тканей к инсулину, способствуют снижению гликемии у больных сахарным диабетом, снижают уровни ХС общего, ХС ЛПНП, триглицеридов и повышают содержание ХС ЛПВП.

α-Адреноблокаторы (доксазозин – кардура, теразозин – сетегис) следует применять в составе комбинированной терапии АГ у больных СД при труднокупируемой или рефрактерной АГ, а также при сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Необходимо учитывать, что α-адреноблокаторы могут вызывать ортостатическую артериальную гипотензию, поэтому их не следует назначать больным сахарным диабетом с автономной вегетативной кардиопатией, так как у них часто бывает ортостатическая артериальная гипотензия. α-Адреноблокаторы могут вызывать задержку натрия, воды и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность является противопоказанием для лечения α-адреноблокаторами.

Кроме того, α-адреноблокаторы могут вызывать нарушения эякуляции, поэтому при эректильной дисфункции их не следует применять.

При лечении α-адреноблокаторами у многих больных возникает рефлекторная тахикардия. У некоторых больных СД с автономной вегетативной кардиопатией имеется постоянная тахикардия, таким больным лечение α-адреноблокаторами противопоказано.

Общие рекомендации по лечению больных СД и АГ препаратами центрального действия

К препаратам центрального действия относят следующие антигипертензивные препараты:

- селективные агонисты α2-адренорецепторов (α-метилдопа — допегит, гуанфацин — эстулик, гуанабенз);
- смешанные агонисты α2-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов — клофелин (клонидин, гемитон);
- селективные агонисты имидазолиновых рецепторов I типа — моксонидин (цинт, физиотенз); рилменидин (альбарел).

В настоящее время препараты центрального действия старого поколения (клофелин, альфаметилдопа и др.) для перманентного лечения АГ не применяются у больных сахарным диабетом в связи с высокой частотой побочных эффектов (в частности, например, клофелин способствует нарушению толерантности к глюкозе).

Из группы антигипертензивных препаратов центрального действия актуальным остается агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз).

Механизм действия физиотенза заключается в стимуляции имидазолиновых рецепторов 1 типа вентролатерального отдела продолговатого мозга, что вызывает угнетение симпатической активности, торможение выделения норадреналина, уменьшение вазоконстрикции, снижение периферического сопротивления и артериального давления.

Физиотенз проявляет благоприятные метаболические эффекты:

- снижает инсулинорезистентность, повышает чувствительность тканей к инсулину;
- снижает гипергликемию;
- уменьшает дислипидемию (снижает в крови уровни ТГ, ХС ЛПНП, повышает уровень ХС ЛПВП).

В связи с благоприятными метаболическими эффектами физиотенза его можно рекомендовать для лечения АГ у больных СД и метаболическим

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 90.30. Фиксированные комбинации гипотензивных препаратов

***Группы* Комбинации** *Название* Дозы

Ингибитор АПФ + антагонист кальция

Лизиноприл + амлодипин
Экватор: 10+5 мг; 20+5 мг; 20+10 мг

Трандалаприл + верапамил SR
Тарка: 2/180 мг

Беназеприл + амлодипин
Лотрель: 2,5/10 мг; 5/10 мг; 2,5/20 мг; 5/20 мг

Эналаприл + фелодипин
Лексель: 5/5 мг

Периндоприл + амлодипин
Престанс: 10/5 мг; 5/10 мг; 10/10 мг; 5/5 мг
Амлесса: 4/5 мг; 8/10 мг; 4/10 мг; 8/5 мг

Рамиприл + амлодипин
Хартил-амло: 2,5 мг/2,5 мг; 5 мг/5 мг; 10 мг + 10 мг; 5 мг + 10 мг; 10 мг + 5 мг

АРА + диуретик

Лозартан + гидрохлортиазид
Ко-сентор: 50 мг/12,5 мг; 100 мг/12,5 мг; 100 мг/25 мг
Гизаар Лозап плюс: 50 мг/12,5 мг
Лориста НД: 100 мг/25 мг

Валсартан + гидрохлортиазид
Ко-диован: 80 мг + 12,5 мг
Вальсакор: 80 мг + 12,5 мг (Н80); 160 мг + 12,5 мг (Н160)

Ирбесартан + гидрохлортиазид
Коапровель: 150/300 мг + 12,5 мг

Телмисартан + гидрохлортиазид
Микардис плюс: 80 мг + 125 мг

Эпросартан + гидрохлортиазид
Теветен плюс: 600 мг + 12,5 мг

Ингибитор АПФ + диуретик

Эналаприл + гидрохлордиазид
Эналаприл-Акри: 10+12,5 мг (НЛ); 10+25 мг (Н)
Ко-ренитек: 10+12,5 мг
Энап: 10 мг+12,5 мг (Н); 20 мг+12,5 мг (НЛ)

Каптоприл + гидрохлортиазид
Капозид: 50+12,5 мг

Лизиноприл + гидрохлортиазид
Лизоретик: 10/20+12,5 мг
Лизинотон Н: 10 +12,5 мг; 20+25 мг

Рамиприл + гидрохлортиазид
Амприлан НЛ: 2,5 мг+12,5 мг

Фозиноприл + гидрохлортиазид
Фозикард Н: 20 мг+12,5 мг

Периндоприл + индапамид
Ко-пренесса: 4+1,25 мг; 2+0,625 мг; 8+2,5 мг
Нолипрел А: 2,5+0,625 мг; 5+1,25 мг (*форте*); 10+2,5 мг (*бифорте*)

Эналаприл + индапамид
Энзикс-дуо: 10+2,5 мг

β-Блокатор + антагонист кальция

Бисопролол + амлодипин
Алотендин: 5+5 мг; 5+10 мг; 10+10 мг; 10+5 мг

Диуретик + антагонист калия

Индапамид ретард + амлодипин
Арифам: 1,5 мг+5 мг; 1,5 мг+10 мг

иАПФ + диуретик + антагонист кальция

Периндоприл + индапамид + амлодипин
Трипликсам: 5 мг+1,25 мг+5 мг; 5 мг+1,25 мг +10 мг; 10 мг+2,5 мг+5 мг; 10 мг+2,5 мг+10 мг
Ко-амлесса: 4 мг+1,25 мг+5 мг; 4 мг+1,25 мг +10 мг; 8 мг+2,5 мг+5 мг; 8 мг+2,5 мг+10 мг

синдромом. Моксонидин нормализует пищевое поведение (снижает аппетит). Монотерапия физиотензом эффективна лишь у 40–50% больных СД с АГ, поэтому, как правило, он применяется в составе комбинированной терапии.

Следует также отметить, что физиотенз способствует снижению массы тела.

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом

Больные сахарным диабетом и артериальной гипертензией входят в группу лиц с очень высоким кардиоваскулярным риском (прежде всего, риском развития инсульта и инфаркта миокарда). Кроме того, у больных сахарным диабетом, страдающих также артериальной гипертензией, имеется риск прогрессирования микрососудистых осложнений. Это еще раз подчеркивает необходимость достижения целевых уровней АД у этой категории больных. Как правило, больным с СД и АГ требуется комбинированная антигипертензивная терапия (табл. 90.30), причем в составе комбинаций обязательно должны присутствовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а при их непереносимости — антагонисты рецепторов к ангиотензину II (в связи с выраженными органопротекторными свойствами этих групп препаратов).

В настоящее время доказана наибольшая эффективность комбинации антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция и антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Эти сочетания антигипертензивных препаратов рекомендуются в международных документах, в частности, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению АГ (2013).

В клинической практике в настоящее время широко применяются комбинированные препараты ингибиторов АПФ и антагонистов кальция престанс (периндоприл и амлодипин), амлесса (периндоприл и амлодипин), хартил-амло (рамиприл и амлодипин), тарка (трандалаприл и верапамил SR), экватор (лизиноприл и амлодипин), лотрель (беназеприл и амлоипин).

Актуальными и рациональными являются также комбинации ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину II с тиазидоподобными или тиазидными диуретиками, антагонистов кальция и тиазидных (тиазидоподобных) диуретиков.

Лечение атерогенной дислипидемии при сахарном диабете

Лечение атерогенной дислипидемии при сахарном диабете проводится так, как изложено в главе «Метаболический синдром». В стандартах ведения сахарного диабета АДА (2017) приводятся следующие рекомендации по дозам статинов при СД 2 типа (табл. 90.31).

Таблица 90.31. Дозы статинов при сахарном диабете 2 типа.

Возраст	Наличие факторов риска	Рекомендуемые дозы статинов в дополнение к изменению образа жизни
< 40 лет	Факторов риска нет	–
	Имеются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ХС ЛПНП ⩾ 2,6 ммоль/л, высокое АД, избыточная масса тела или ожирение)	Умеренные или высокие дозы
	Имеются выраженные сердечно-сосудистые заболевания (кардиоваскулярные события в анамнезе или ОКС)	Высокие дозы
40-75 лет	Факторов риска нет	Умеренные дозы
	Имеются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Высокие дозы
	Имеются выраженные сердечно-сосудистые заболевания	Высокие дозы
> 75 лет	Факторов риска нет	Умеренные дозы
	Имеются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Умеренные или высокие дозы
	Имеются выраженные сердечно-сосудистые заболевания	Высокие дозы

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

91 Лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом

У больных сахарным диабетом встречаются следующие виды ком:
- гипергликемическая кетоацидотическая;
- гипергликемическая некетоацидотическая гиперосмолярная;
- гипергликемическая гиперлактацидемическая;
- гипогликемическая.

Лечение гипергликемической кетоацидотической комы

Гипергликемическая кетоацидотическая кома – это опасное осложнение сахарного диабета, развивающееся при резко выраженной инсулиновой недостаточности и снижении утилизации глюкозы тканями, что приводит к тяжелейшему кетоацидозу, нарушению всех видов обмена веществ, расстройству функций всех органов и систем, в первую очередь нервной системы, и потере сознания.

Чаще она развивается у больных сахарным диабетом 1 типа, а в 25% случаев отмечается у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом.

Этиология

К развитию кетоацидотической комы чаще всего приводит резко выраженная абсолютная инсулиновая недостаточность (у больных сахарным диабетом 1 типа) или реже — усугубление относительной инсулиновой недостаточности (при сахарном диабете 2 типа). Исходя из этого, можно выделить следующие основные причины кетоацидотической комы:

1) несвоевременное распознавание сахарного диабета 1 типа и отсутствие своевременной инсулинотерапии;
2) ошибки в инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1 типа (недостаточная доза инсулина; неправильное распределение дозы инсулина в течение суток; применение неэффективного, с просроченным сроком хранения инсулина);
3) нарушение техники введения инсулина;
4) прекращение лечения инсулином сахарного диабета 1 типа (иногда с суицидальной целью);
5) увеличение потребности в инсулине, обусловленное беременностью, интеркуррентными инфекциями (при повышении температуры тела выше 37,5°С потребность в инсулине возрастает на 25% на каждый градус), инфарктом миокарда (в 1% всех случаев диабетического кетоацидоза), хирургическим вмешательством, травмой, отравлением и отсутствие коррекции инсулинотерапии при этом;
6) вторичное истощение секреции инсулина при длительно текущем сахарном диабете 2 типа (инсулинопотребный сахарный диабет 2 типа) и неназначение при этом инсулинотерапии;
7) длительное применение лекарственных препаратов — антагонистов инсулина: глюкокортикоидов, тиазидных диуретиков, эстрогенов, гестагенов, некоторых нейролептиков (клозапина, оланзапина, рисперидона, и др.);
8) грубое нарушение диеты, неконтролируемое употребление легко всасывающихся углеводов, жиров, злоупотребление алкоголем;
9) увлечение «нетрадиционными методами» лечения сахарного диабета и прекращение лечения инсулином.

Иногда этиологию кетоацидотической комы выяснить не удается.

Основные патогенетические факторы кетоацидотической комы

1. Гиперсекреция контринсулярных гормонов (глюкагона, кортизола, катехоламинов, соматотропина) в условиях выраженного дефицита инсулина, блокады поступления глюкозы в ткани, нарушения ее метаболизма и энергетического дефицита в тканях. Среди контринсулярных гормонов наиболее важную роль играет глюкагон. Инсулиновая недостаточность и гиперсекреция контринсулярных гормонов приводят к стимуляции глюконеогенеза и гликогенолиза, еще большему нарастанию гипергликемии. Одновременно резко активируется липаза в жировой ткани, что приводит к усиленному распаду триглицеридов с образованием большого количества свободных жирных кислот. С одной стороны, они используются в качестве источника энергии вместо глюкозы, с другой стороны, свободные жирные кислоты в большом количестве поступают в печень, где подвергаются неполному окислению с образованием большого количества кетоновых тел.

2. Чрезмерное накопление кетоновых тел в крови, развитие кетоацидоза.

В норме кетоновые тела образуются в небольшом количестве, их концентрация в крови невелика, в моче обнаруживаются лишь следы кетоновых тел. При развитии кетоацидотической комы в печени синтезируется огромное количество кетоновых тел (до 1000 ммоль в сутки), что превышает возможность их утилизации и выведения почками. Экскреция кетоновых тел с мочой резко снижается в связи с развивающейся олигоурией или анурией. Все эти процессы приводят к гиперкетонемии, а затем к кетоацидозу.

3. Тяжелые электролитные нарушения и нарушения водного баланса.

В патогенезе кетоацидотической комы огромное значение имеют нарушения электролитного обмена, выражающиеся в дефиците калия (300–1000 ммоль), натрия (400–500 ммоль), хлора (350 ммоль), магния (25–50 ммоль), кальция и фосфора (50–100 ммоль). Избыток глюкозы, выделяемой с мочой, вызывает осмотический диурез, развивается выраженное обезвоживание, дефицит жидкости может составить 4–8 л.

4. Тяжелые нарушения функций всех органов и систем.

Вышеизложенные патогенетические факторы (энергетический дефицит, обезвоживание, кетоацидоз, электролитные нарушения) приводят в дальнейшем к нарушениям сердечно-сосудистой системы (гиповолемическому шоку), нервной системы, печени, почек, а также к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и в конечном итоге к потере сознания.

Патогенез диабетического кетоацидоза представлен на рис. 91.1 (Я.В.Благосклонная, Е.В.Шляхто, А.Ю.Бабенко, 2004 с изм.).

Клиническая картина и стадии диабетического кетоацидоза

Кетоацидотическая кома развивается медленно, в течение 1,5–2 дней и более (не ранее чем через 36 ч). Однако при острых инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, различных тяжелых интоксикациях может развиваться значительно быстрее.



Рис. 91.1. Этиопатогенез и клинические проявления диабетического кетоацидоза.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

С клинической точки зрения можно выделить три последовательно развивающиеся и сменяющие друг друга стадии диабетического кетоацидоза:
1) стадия умеренного кетоацидоза;
2) стадия кетоацидотической прекомы;
3) стадия кетоацидотической комы.

Лечение умеренного кетоацидоза

В *стадии умеренного кетоацидоза* основная клиническая симптоматика следующая:

- больной в сознании, но может быть вял и несколько сонлив;
- больной жалуется на общую слабость, сонливость, утомляемость, снижение аппетита, тошноту, неопределенные боли в животе, жажду, сухость во рту, учащенное мочеиспускание, шум в ушах, головную боль;
- кожа больного сухая, отмечается выраженная сухость языка и слизистой оболочки полости рта, губ;
- в выдыхаемом воздухе определяется запах ацетона;
- мышцы гипотоничны;
- пульс частый, тоны сердца приглушены, могут быть аритмичны;
- лабораторные данные: гипергликемия до 18—20 ммоль/л; кетонемия (повышенное содержание в крови ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот) до 5,2 ммоль/л (в норме до 1,72 ммоль/л); повышен уровень в крови β-оксимасляной кислоты (в норме не больше 1 ммоль/л); кетонурия (кетоновые тела в моче слабоположительные или положительные); водно-электролитный баланс существенно еще не нарушается, однако у многих больных возможна незначительная гиперкалиемия (за счет выхода калия из клеток); кислотно-щелочное равновесие существенно не нарушено (pH крови не ниже 7,3).

Лечение больных в стадии умеренного кетоацидоза:

- больной должен быть госпитализирован в эндокринологическое отделение, лечение должно проводиться с контролем гликемии, определяемой в течение суток 5—6 раз, наиболее целесообразно проверять гликемию перед каждым введением инсулина;
- больному необходимо изменить диетический режим: из рациона исключаются блюда и продукты, содержащие жиры, в состав диеты вводятся овсяные, гречневые каши, кисели, нежирный творог, отварная рыба, нежирное отварное мясо; общее количество углеводов составляет около 60% энергетической ценности рациона (суточного калоража); указанное изменение диеты способствует подавлению кетогенеза на фоне инсулинотерапии; остальные принципы диеты остаются теми же, что при лечении больного вне кетоацидоза;
- коррекция гипергликемии проводится препаратами инсулина короткого, но быстрого действия (инсулин актрапид, инсулрап, хоморап, хумулин, велосулин, моноинсулин ЧР, хуминсулин нормаль и др.) дробными дозами не реже 5—6 раз в сутки подкожно, суточная доза инсулина составляет 0,9—1 ЕД/кг фактической массы тела; при этом важно не пропускать инъекции также и в ночное время, так как существует потребность в базальном («фоновом») инсулине. При умеренном диабетическом кетоацидозе возможна сочетанная терапия инсулином продленного и короткого действия. «Фоновый» (продленный) инсулин назначается в той же дозе, что была до кетоацидоза или в несколько большей, и в дополнение к этому вводится инсулин короткого действия 3—5 раз в сутки. Как правило, при умеренном кетоацидозе инсулин короткого действия назначают перед завтраком, обедом, ужином, в 23—24 часа (не более 4—8 ЕД) и в ранние утренние часы (5—6 ч). По мере улучшения гликемии и коррекции кетоацидоза инъекции инсулина короткого действия перед сном и в 6 ч постепенно отменяют;
- для устранения ацидоза больному назначается щелочное питье в количестве около 3 л в сутки (щелочные минеральные воды, кипяченая вода с добавлением питьевой соды — 2-3 чайные ложки на 1 л воды), можно пить обычную кипяченую воду, клюквенные морсы, в редких случаях приходится вводить внутривенно капельно изотонический раствор натрия хлорида 0,5—1 л.

Обычно перечисленных мероприятий достаточно для выведения больного из состояния умеренного кетоацидоза. Обязательным является устранение причины, вызвавшей состояние кетоацидоза, в первую очередь выявление и тщательное лечение инфекции, в частности, пневмонии, пиелонефрита. Ранняя диагностика и своевременное лечение способствуют предупреждению перехода умеренного кетоацидоза в кетоацидотическую прекому, которая опасна для жизни больного.

Кетоацидотическая прекома

Кетоацидотическая прекома — это состояние нарастающего кетоацидоза и резчайшего обострения всех симптомов сахарного диабета. Клиническая симптоматика кетоацидотической прекомы следующая:

- сознание у больного сохранено, он правильно ориентирован во времени, в пространстве, однако вял, заторможен, сонлив, на все вопросы отвечает не сразу, односложно, монотонно, тихим, невнятным голосом;
- больной жалуется на резчайшую слабость, жажду, сухость во рту, резко выраженную тошноту, нередко рвоту (иногда даже «кофейной гущей» в связи с резко выраженными ангиопатиями желудка, развитием острых эрозий слизистой оболочки желудка), полное отсутствие аппетита, боли в животе разлитого характера, боли в области сердца, головную боль, снижение зрения, одышку, частые позывы на мочеиспускание;
- кожа сухая, шершавая, на ощупь холодная;
- лицо осунувшееся, черты лица заостренные, глаза запавшие, глазные яблоки мягкие, в области щек выраженная гиперемия кожи — резко выраженный диабетический румянец;
- губы и язык сухие, губы потрескавшиеся, в углах рта «заеды»;
- тонус мышц резко снижен;
- дыхание глубокое, шумное (дыхание Куссмауля), с резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе;
- пульс частый, малого наполнения, нередко аритмичный, артериальное давление снижено, тоны сердца глухие, возможен ритм «галопа», иногда аритмии;
- живот несколько втянут, в дыхании участвует ограниченно, возможна болезненность при пальпации в различных отделах (может быть разлитая болезненность), иногда определяется резистентность брюшной стенки при пальпации (картина диабетического псевдоперитонита);
- сухожильные рефлексы снижены;
- лабораторные данные: в общем анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ; в общем анализе мочи — альбуминурия, цилиндрурия, микрогематурия (даже если до развития комы этих изменений не было), в большом количестве определяются кетоновые тела, глюкозурия; при резком нарушении функции почек глюкозурия невелика, иногда даже отсутствует, гипергликемия достигает 20—30 ммоль/л, повышается осмолярность плазмы до 320 мосм/л, существенно нарушается электролитный баланс, что проявляется гипонатриемией (меньше 120 ммоль/л), гипокалиемией (меньше 4 ммоль/л); в крови повышается количество мочевины, креатинина (за счет катаболизма белков); мочевой синдром и накопление в крови азотистых соединений особенно выражены у больных с диабетической нефропатией; возможно увеличение содержания в крови аминотрансфераз, умеренное повышение креатинфосфокиназы (субклинический рабдомиолиз в условиях дефицита инсулина), α-амилазы (даже при отсутствии панкреатита);
- нарушение кислотно-щелочного равновесия проявляется развитием метаболического ацидоза, лабораторными признаками которого являются снижение pH крови (норма 7,37—7,43), снижение уровня стандартного бикарбоната в крови (норма 21—25 ммоль/л), дефицит буферных оснований (норма от -2,5 до +2,5 ммоль/л) и нормальное или сниженное парциальное напряжение CO_2 в крови (норма 35—45 мм рт.ст.). Метаболический ацидоз обусловлен избытком кетоновых тел в организме больного.

Если в прекоматозном состоянии больному не оказать помощь, то в течение 1—2 ч развивается полная кетоацидотическая кома.

Лечение кетоацидотической прекомы проводится так же, как кетоацидотической комы.

Лечение кетоацидотической комы

Кетоацидотическая кома — самая тяжелая степень диабетического кетоацидоза, проявляющаяся полной потерей сознания. Клиническая картина следующая:

- сознание у больного полностью утрачено;
- шумное дыхание Куссмауля с выраженным запахом ацетона в выдыхаемом воздухе;
- резкая сухость кожи, языка, губ, слизистой полости рта;
- тургор и эластичность кожи резко снижены;
- кожа холодная, температура тела снижена;
- зрачки сужены;
- тонус мышц низкий, сухожильные, периостальные рефлексы резко снижены или даже полностью отсутствуют;
- пульс учащенный, нитевидный, аритмичный, артериальное давление резко снижено, может совсем не определяться при очень тяжелом состоянии;
- тоны сердца очень глухие, нередко аритмичны, может определяться ритм «галопа»;
- живот слегка вздут, брюшная стенка может быть резистентна или напряжена, при пальпации может определяться увеличение печени;
- мочеиспускание непроизвольное, может быть олигурия или даже анурия;
- лабораторные данные: общий анализ крови характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

со сдвигом формулы влево, увеличением СОЭ; изменения в общем анализе мочи такие же, как в прекоме; гликемия, как правило, превышает 30 ммоль/л; повышено содержание в крови мочевины и креатинина; регистрируется выраженная гипокалиемия, гипонатриемия; имеется выраженный метаболический ацидоз (pH крови снижается до 7,1 и ниже); в моче выраженная ацетонурия, глюкозурия; имеется гиперкетонемия.

Значительное снижение pH крови имеет плохое прогностическое значение, показатель pH ниже 6,8 свидетельствует о состоянии, несовместимом с жизнью. Во многом это объясняется тем, что ацидоз угнетает активность сосудодвигательного центра, снижает тонус гладких мышц артериальной стенки и способствует развитию коллапса, уменьшает сократительную способность миокарда.

Патогенез потери сознания при кетоацидотической коме:

- токсическое действие на мозг избытка кетоновых тел;
- ацидоз цереброспинальной жидкости, внутриклеточный ацидоз в ЦНС;
- гиперосмолярность внутриклеточного пространства в ЦНС;
- гипоксия ЦНС вследствие снижения 2,3-дифосфоглицерата и повышения уровня гликированного гемоглобина;
- снижение содержания гамма-аминомасляной кислоты в ЦНС.

Лечение кетоацидотической прекомы и комы производится только в стационаре, больной должен быть немедленно госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации. При угнетении дыхательного центра, что наблюдается при позднем поступлении больного, должны быть немедленно произведены интубация и перевод больного на искусственную вентиляцию легких. Сразу же необходимо установить постоянный венозный микрокатетер, при невозможности пунктировать кубитальные вены необходимо произвести катетеризацю подключичной вены, что позволит измерять венозное давление и производить внутривенные вливания. Необходимо определить содержание в крови глюкозы, натрия, калия, хлоридов, показатели кислотно-щелочного равновесия, креатинин, мочевину. В ходе лечения необходимо проверять гликемию каждые 2 ч. Должна быть также произведена катетеризация мочевого пузыря, следует почасово измерять диурез, необходимо определить содержание в моче глюкозы, кетоновых тел, зарегистрировать ЭКГ.

Лечебная программа при выведении больного из кетоацидотической комы.

1. Регидратационная терапия.
2. Устранение дефицита инсулина и нормализация углеводного обмена (инсулинотерапия).
3. Восстановление электролитного баланса.
4. Восстановление нормального кислотно-щелочного равновесия.
5. Борьба с шоком.
6. Восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме.
7. Устранение патологических состояний, вызвавших кетоацидотическую кому.

Регидратационная терапия, устранение дефицита инсулина, восстановление электролитного баланса и борьба с шоком производятся одновременно.

Регидратационная терапия

Восполнение дефицита жидкости является важнейшим первоочередным мероприятием.

При кетоацидотической коме дефицит внутри- и внеклеточной жидкости составляет 10—15% массы тела, т.е. около 6—8 л. Следует помнить, что слишком быстрая регидратация может привести к острой левожелудочковой недостаточности, отеку легких и может стать причиной чрезмерно быстрого снижения гликемии, вызвать отек мозга. Поэтому вводить жидкости в организм больного следует с определенной скоростью. Регидратация начинается одновременно с инсулинотерапией путем введения внутривенно изотонических растворов натрия хлорида, раствора Рингера. В течение 1-го часа вводится внутривенно капельно 1 л изотонического раствора натрия хлорида или раствора Рингера; в течение 2-го и 3-го часа — по 0,5 л; в дальнейшем — по 0,3 л каждый час в течение 8 ч. Инфузионная терапия должна проводиться под контролем диуреза, который должен быть не менее 40—50 мл/ч, показателей ЦВД, сердечно-сосудистой системы. И.И.Дедов и М.В.Шестакова (2003) рекомендуют следующую скорость регидратации в зависимости от показателей ЦВД: при ЦВД < 4 см водн.ст. — 1 л в час, 5-12 см водн.ст. — 0,5 л в час, >12 см водн. ст. — 250-300 мл в час. При исходном гиповолемическом шоке (систолическое АД < 80 мм рт. ст., ЦВД < 4 см водного столба) или отсутствии стабилизации гемодинамики в ходе регидратации вводятся коллоидные растворы. После достижения уровня гликемии 14,0—11,1 ммоль/л целесообразно подключить введение изотонического 5-процентного раствора глюкозы 300—500 мл/час (всего 1—1,5 л/сут), что будет способствовать угнетению кетогенеза, уменьшит энергетическое голодание клеток и позволит избежать синдрома гипогликемии.

Общее количество жидкости, введенной в первые 12 часов, должно быть не больше 10% массы тела, т.е. около 6–7 л. У больных престарелого возраста при наличии заболеваний сердца интенсивная регидратация допустима только при наличии непрерывного контроля за ЦВД с помощью постоянного центрального венозного катетера.

В настоящее время не рекомендуется применение гемодеза, так как входящий в его состав низкомолекулярный поливинилпирролидон, который токсичен, часто вызывает тяжелые аллергические реакции и в 2005 г. в России запрещен к продаже.

Устранение дефицита инсулина и нормализация углеводного обмена (инсулинотерапия)

Устранение дефицита инсулина (инсулинотерапия) проводится под контролем гликемии, которую следует определять каждые 1–2 ч. Используются препараты человеческого инсулина короткого, но быстрого действия (инсулин актрапид, хумулин и др.). Препараты, рекомендуемые для выведения больного из кетоацидотической комы, представлены в табл. 91.1.

В настоящее время для лечения кетоацидотической комы применяются «малые» дозы инсулина. Режим «малых» доз имеет следующие преимущества:

- уменьшается опасность развития или нарастания отека головного мозга;
- легче контролируется уровень гликемии;
- снижается риск развития гипогликемии у больного, находящегося в коме;
- уменьшается возможность развития выраженной гипокалиемии и риск развития гипокалиемической фибрилляции желудочков сердца и пареза кишечника.

Постоянная внутривенная инфузия малых доз инсулина

Можно применять следующие варианты внутривенной инсулинотерапии.

Вариант 1. Вначале внутривенно струйно (болюсом) медленно вводится инсулин короткого действия в дозе 0,15 ЕД/кг (около 10-12 ЕД), затем налаживается непрерывная внутривенная инфузия инсулина через инфузомат по 0,1 ЕД/кг/час (около 6-8 ЕД/час). Инфузионная смесь для инфузомата готовится следующим образом: 50 ЕД инсулина короткого действия + 2 мл 20% раствора альбумина или 1 мл крови пациента смешивают, доводят общий объем смеси до 50 мл изотоническим раствором натрия хлорида. Белок в виде альбумина или крови пациента добавляют для предотвращения сорбции инсулина в системе.

Вариант 2 – применяется в отсутствие инфузомата. Вначале внутривенно болюсом, как в варианте 1, вводится инсулин короткого действия в количестве 0,15 ЕД/кг (10-12 ЕД), далее производится внутривенное капельное вливание инсулина короткого действия со скоростью 0,1 ЕД/кг/час (6-8 ЕД/час) через обычную инфузионную систему. Для этого готовится следующая инфузионная смесь: 50 ЕД инсулина короткого действия + 20 мл 20% раствора альбумина или 10 мл крови пациента + изотонический раствор натрия хлорида до объема 500 мл. В этой смеси концентрация инсулина составляет 1 ЕД инсулина в 10 мл. Альбумин или кровь пациента добавляются для предупреждения сорбции инсулина системой для инфузии. С этой же целью можно перед началом инфузии промыть систему 20-50 мл инсулиновой смеси (если в нее не добавлялись альбумин или кровь пациента). Далее проводится внутривенная инфузия приготовленной инсулиновой смеси, при этом количество вводимого в час инсулина регулируется количеством капель в минуту:

- скорость вливания 20 капель в минуту – 6 ЕД/ч;

Табл. 91.1. Препараты инсулина, применяемые при выведении больного из кетоацидотической комы

Препарат	Производитель	Начало действия	Длительность действия
Препараты человеческого инсулина короткого действия			
Актрапид НМ	Ново Нордиск (Дания)	15–30 мин	6–8 ч
Хумулин R	Элли Лилли (США)	15–30 мин	6–8 ч
Генсулин Р	Польша	30 мин	6–8 ч
Инсуман рапид	Германия	30 мин	6–8 ч
Моноинсулин ЧР	Белмедпрепараты	30 мин	8 ч

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- скорость вливания 27 капель в минуту – 8 ЕД/ч;
- скорость вливания 33 капли в минуту – 10 ЕД/ч.

Вариант 3 – применяется также в отсутствие инфузомата и заключается в том, что инсулин короткого действия вводится вначале внутривенно струйно болюсом в количестве 0,15 ЕД/кг (10-12 ЕД), а затем внутривенно 1 раз в час в дозе 0,1 ЕД/кг шприцем в «резинку» инфузионой системы. Для удобства введения рекомендуется набрать инсулин в дозе 0,1 ЕД/кг в инсулиновый шприц, довести объем до 1-2 мл изотоническим раствором натрия хлорида и ввести внутривенно медленно за 2 минуты.

Е.Г.Старостина (1989) показала, что гипогликемизирующий и гликостабилизирующий эффект инсулина короткого действия после одномоментного внутривенного введения продолжается около 1 часа, что делает возможным болюсное введение инсулина каждый час. Более того, при введении инсулина короткого действия в соответствии с вариантом 3 нет необходимости применять 20% раствор альбумина.

Если уровень глюкозы в крови через 2-3 часа не снижается, вводят повторно внутривенно струйно 10 ЕД инсулина и затем продолжают вводить его внутривенно со скоростью 0,2 ЕД/кг/час (12-16 ЕД в час).

Оптимальная скорость снижения содержания глюкозы в крови не более 5 ммоль/л в час (более быстрое снижение гликемии создает опасность развития отека головного мозга вследствие возникновения осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством в головном мозге).

При скорости снижения гликемии около 5 ммоль/л в час, а также при снижении гликемии до 14-15 ммоль/л дозу вводимого инсулина уменьшают вдвое и вводят примерно по 3-4 ЕД в час.

Если скорость снижения гликемии превышает 5 ммоль/л в час, введение инсулина в последующий час рекомендуется пропустить, однако мониторирование гликемии следует продолжать и регулировать скорость введения инсулина в зависимости от уровня глюкозы в крови.

При снижении гликемии до 14 ммоль/л к инфузионному раствору добавляют 5% раствор глюкозы (для профилактики гипогликемии, восстановления запасов гликогена, обеспечения энергетических потребностей и поддержания осмолярности), который вводят в количестве около 1 л и поддерживают гликемию в пределах 8,3-11 ммоль/л. При этом В.В.Потемкин и Е.Г.Старостина (2009) рекомендуют вводить по 3-4 ЕД инсулина короткого действия внутривенно болюсно в резинку на каждые 20 г (400 мл 5% раствора глюкозы).

При стабильной гликемии не более 11-12 ммоль/л, нормализации pH крови >7,3 переходят на подкожное введение инсулина короткого действия в болюсном режиме каждые 4 часа по 10-12 ЕД, регулируя в последующем дозу в зависимости от содержания глюкозы в крови. Подкожное введение инсулина может понадобиться еще в течение 2-3 дней для полного устранения декомпенсации сахарного диабета, после чего пациент переводится на базисно-болюсный режим инсулинотерапии.

Изложенная методика инсулинотерапии считается наиболее эффективной и безопасной. Введение инсулина в начале лечения внутривенно болюсом обеспечивает его поступление в кровоток при дегидратации и низком артериальном давлении, а малые дозы предохраняют от резкого снижения уровня гликемии, усугубляющего гипокалиемию и приводящего к развитию отека мозга.

Восстановление электролитного баланса. Борьба с гипокалиемией

Дефицит калия при выраженном диабетическом кетоацидозе составляет более 300 ммоль. Гипокалиемия и особенно снижение внутриклеточного содержания калия обусловлены избыточной экскрецией калия с мочой вследствие осмотического диуреза и вторичного гиперальдостеронизма, что является следствием дегидратации. Рвота и диарея, которые часто наблюдаются при кетоацидотической прекоме и коме, также способствуют потере калия. Его недостаток в тканях очень опасен, так как вызывает нарушение ритма сердца, слабость или паралич межреберных мышц с асфиксией, атонию желудка и кишечника вплоть до паралитического илеуса. Основные симптомы гипокалиемии представлены в табл. 91.2.

Коррекция нарушений обмена калия является важнейшим мероприятием при выведении больного из кетоацидотической комы. Следует иметь в виду, что при данной коме прежде всего имеется дефицит внутриклеточного калия. Исходная же концентрация этого элемента в крови больного до начала лечения практически никогда не бывает пониженной: она в пределах нормы или повышена (М.И.Балаболкин, 1994). Регидратационная терапия, уменьшение гипергликемии и ацидоза способствуют быстрому возврату ионов калия в клетки, в связи с чем его концентрация в плазме крови быстро снижается (особенно через 3–4 часа после начала лечения). Для успешного лечения кетоацидотической

Табл. 91.2. Основные симптомы гипокалиемии

Клинические синдромы	Клинические проявления
Аритмический	Предсердная тахикардия, желудочковая тахикардия (включая двунаправленно-веретенообразную), фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная диссоциация, желудочковая и предсердная экстрасистолия
Кардиальный	Артериальная гипотензия, асистолия
Мышечный	Мышечная слабость, спазм мышц ног, судороги, слабость дыхательной мускулатуры
Гастроэнтерологический	Запоры, непроходимость кишечника (парез)
Общие	Слабость, апатия или раздражительность, чувствительность к холоду, жажда

комы и профилактики осложнений, связанных с тканевым дефицитом калия, необходимо поддерживать его концентрацию в плазме крови в нормальных пределах (от 4 до 5 ммоль/л).

Если при поступлении в клинику уровень калия в крови больного оказывается нормальным, а тем более пониженным, внутривенную инфузию раствора хлорида калия начинают одновременно с началом инфузионной и инсулиновой терапии, так как и та, и другая вызывают быстрое снижение калиемии. Введение калия должно выполняться под контролем его содержания в крови, который необходимо проводить каждый час.

Для внутривенных вливаний хлорид калия выпускается в виде 4-процентного раствора по 50 мл в ампулах или флаконах.

В зависимости от содержания калия в крови вводят внутривенно следующие количества хлорида калия (табл. 91.3):

Табл. 91.3. Внутривенное введение калия хлорида при кетоацидотической коме

Калий плазмы, ммоль/л	Количество вводимого внутривенно капельно калия хлорида (в составе в/в капельного вливания)
Ниже 3	3 г/час (40 ммоль/час), т.е. 75 мл 4% раствора калия хлорида в час
3–3,9	2г/час (27 ммоль/час), т.е. 50 мл 4% раствора калия хлорида в час
4–4,9	1,5 г/час (20 ммоль/час), т.е. 37,5 мл 4% раствора калия хлорида в час
5–5,9	1 г/час (13,4 ммоль/час), т.е. 25 мл 4% раствора калия хлорида в час
6 и выше	Раствор калия хлорида не вводится

При возможности определения pH крови введение калия хлорида внутривенно целесообразно производить с учетом показателей pH (табл. 91.4).

Табл. 91.4. Внутривенное введение хлорида калия при кетоацидотической коме в зависимости от pH крови

K+ плазмы (ммоль/л)	Скорость введения KCl (г/ч)*		
	pH < 7,1	pH > 7,1	Без учета pH
< 3	3	2,5	3
3–3,9	2,5	2,0	2
4–4,9	2,0	1,2	1,5
5–5,9	1,5	0,8	1,0
> 6	Препараты калия не вводить		

*25 мл 4% раствора KCl = 1 г KCl;
10 мл 10% раствора KCl = 1 г KCl

Следует помнить, что больные с диабетической нефропатией и почечной недостаточностью чрезвычайно склонны к гиперкалиемии, поэтому у них необходим более строгий контроль за уровнем калия в крови. При невозможности быстро определять уровень калия в крови введение хлорида калия следует начинать через 2 часа после начала инфузионной и инсулиновой терапии со скоростью 1,5 г/ч (т.е. 37,5 мл 4-процентного раствора в час).

Для оценки содержания калия в крови целесообразно производить частый анализ электрокардиограммы.

Основными признаками гипокалиемии на ЭКГ являются следующие:

- зубец T — уменьшение амплитуды, уплощение, сглаженность, при тяжелой гипокалиемии негативность; возможно слияние с зубцом U;
- интервал ST — смещение книзу от изолинии выпуклостью книзу, иногда горизонтально или косо нисходящее;
- зубец U — повышение амплитуды и прогрессирующее увеличение ее при нарастании гипокалиемии, возможно слияние с зубцом T и ложное удлинение ST (отношение T/U II⩽1);
- зубец P — обычно нормальный, но иногда становится выше и шире;
- возможны нарушения сердечного ритма.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

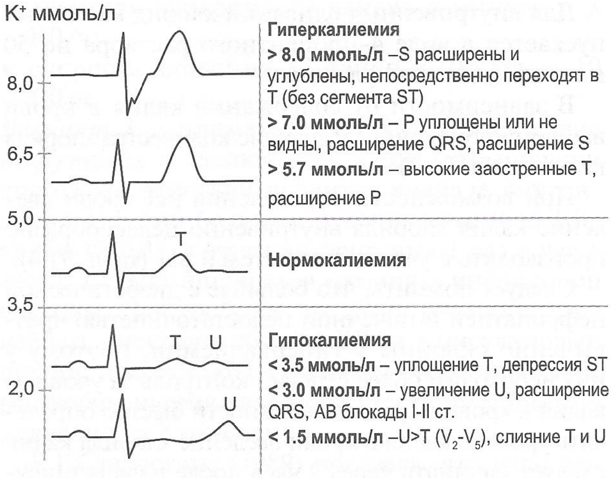


Рис. 91.2. ЭКГ при нормо-, гипо- и гиперкалиемии.

Основными признаками гиперкалиемии на ЭКГ являются следующие:

- зубец T увеличен, заострен, симметричен, с узким основанием (изменения зубца T лучше видны в отведениях II, III, V_2, V_3, V_4);
- интервал PQ удлинен;
- зубец P малый при легкой гиперкалиемии, широкий и плоский — при умеренной и неразличимый — при тяжелой гиперкалиемии;
- комплекс QRS расширен, вольтаж может быть снижен;
- интервал QT укорочен;
- часто наличие глубокого S в стандартных и грудных отведениях вплоть до V_5 и V_6.

ЭКГ-признаки гиперкалиемии появляются при уровне K в плазме крови около 6 ммоль/л.

Изменения ЭКГ при гипер- и гипокалиемии представлены также на рис. 91.2.

После выведения больного из диабетического кетоацидоза целесообразно препараты калия назначать внутрь на 5-7 дней при отсутствии гиперкалиемии.

Восстановление нормального кислотно-щелочного равновесия

Многие клинические проявления кетоацидотической комы — аритмии сердца, нарушения сократимости миокарда, артериальная гипотензия — связаны с ацидозом. При нормализации pH крови улучшается состояние сердечно-сосудистой системы, восстанавливается чувствительность периферических тканей к инсулину и тем самым уменьшается инсулиновая резистентность, улучшается вентиляционная функция легких. Для ликвидации метаболического ацидоза наиболее часто применяется внутривенное введение раствора бикарбоната натрия. Однако следует иметь в виду и отрицательные реакции на этот раствор (особенно при его передозировке): углубление гипокалиемии и развитие метаболического алкалоза, гипоксию тканей, а также отек мозга и угнетение функций ЦНС. Ухудшение состояния сознания больного объясняется тем, что введение внутривенно бикарбоната натрия вызывает повышение содержания в плазме крови ионов HCO_3^- и увеличение pCO_2. HCO_3^- плохо проникает через гемато-энцефалический барьер во внеклеточное пространство головного мозга. В то же время молекулы CO_2 легко проходят через гематоэнцефалический барьер, проникают внутрь клетки, связываются с молекулой воды, образуется угольная кислота, повышается также количество H_2CO_3 и в ликворе. Вследствие этого быстро снижается pH (т.е. развивается ацидоз) спинномозговой и внеклеточной жидкости мозга, что способствует угнетению центральной нервной системы.

Регидратация и инсулинотерапия способствуют нормализации нарушенного кислотно-щелочного баланса. Это объясняется тем, что регидратация нормализует способность почек реабсорбировать бикарбонаты, а инсулинотерапия ингибирует образование кетоновых тел и, следовательно, снижает концентрацию водородных ионов в крови, т.е. уменьшает выраженность ацидоза.

С учетом всего вышеизложенного разработаны строгие критерии для внутривенного введения бикарбоната натрия.

Показанием к введению растворов бикарбоната натрия является снижение pH крови ниже 7,0 и уменьшение содержания бикарбонатов в крови до 5 ммоль/л и менее (норма 20—24 ммоль/л).

Клиническим показанием для внутривенного вливания бикарбоната натрия следует считать дыхание Куссмауля — признак выраженного ацидоза. При повышении pH до 7,1 и исчезновении дыхания Куссмауля введение бикарбоната натрия прекращается. Для коррекции ацидоза рекомендуется применять 4-процентный раствор, который вводят внутривенно капельно в количестве 2,5 мл на 1 кг фактической массы тела, т.е. около 150—200 мл. Введение осуществляют медленно, в течение 40—45 мин., дополнительно следует ввести внутривенно капельно раствор хлорида калия (1,5 г хлорида калия, т.е. 38 мл 4-процентного раствора) во избежание усиления гипокалиемии.

Раствор гидрокарбоната натрия вводится отдельно от всех других веществ. Следует помнить, что его нельзя вводить внутривенно струйно, так как это может привести к тяжелой гипокалиемии и даже смерти больного.

Для борьбы с ацидозом можно применять также трисамин в дозе не больше 1,5 г/кг внутривенно капельно со скоростью 20 капель в минуту (не больше 500 мл в течение суток).

Для уменьшения ацидоза применяют также введение кокарбоксилазы (100 мг) и ингаляции увлажненного кислорода.

Борьба с шоком

Больным в состоянии шока вводят внутривенно 400 мл полиглюкина в течение 10 минут, переливают внутривенно капельно кристаллоидные растворы — изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, дисоль, ацесоль, трисоль в количестве 20 мл/кг массы тела за первые 1—2 часа для восстановления объема циркулирующей крови и нормализации артериального давления. При отсутствии эффекта вводится внутривенно капельно допмин (допамин) со скоростью 10 мкг/кг/мин. Для этого 4 мл (160 мг) препарата растворяют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида или реополиглюкина. В 1 мл полученного раствора содержится 400 мкг допмина, а в 1 капле — 20 мкг. Если масса тела больного 70 кг, то скорость вливания 10 мкг/кг/мин будет соответствовать 700 мкг/мин, т.е. 35 капель в минуту. При тяжело протекающем шоке многие считают целесообразным в дополнение к указанной терапии вводить внутривенно 30—60 мг преднизолона.

Восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме

Это заключительный этап лечения кетоацидотической комы. Как было указано ранее, после снижения гликемии до уровня 13 ммоль/л к лечению добавляется внутривенное капельное вливание изотонического 5-процентного раствора глюкозы. М.И.Балаболкин (2000) рекомендует в этот период не только проводить инсулинотерапию в виде подкожных инъекций небольших доз инсулина (по 4 ЕД каждые 4 часа), но и добавлять инсулин в раствор глюкозы (на каждые 100 мл 5-процентного раствора глюкозы добавляют 2 ЕД инсулина, а после снижения гликемии до 10 ммоль/л — 1 ЕД инсулина). Инфузии раствора глюкозы производят со скоростью 500 мл в течение 4 ч, за сутки обычно вводят около 100 г глюкозы (т.е. около 2 л 5-процентного раствора глюкозы). Введение глюкозы способствует на фоне продолжающейся инсулинотерапии повышению запасов гликогена в печени и позволяет предупредить возможность гипогликемии. Вместо изотонического раствора глюкозы на заключительной стадии лечения кетоацидотической комы можно использовать раствор Батлера, в состав которого входят 1,74 г хлорида натрия, 0,87 г фосфата калия, 1,49 г калия хлорида, 0,24 г хлорида магния, 50 г глюкозы на 1 л воды. Раствор Батлера вводят внутривенно капельно со скоростью 500 мл в течение 4 ч.

Лечение патологических состояний, вызвавших кетоацидотическую кому, симптоматическая терапия

Устранение этиологических факторов, вызвавших кетоацидотическую кому, способствует быстрейшему ее купированию. При наличии инфекционно-воспалительных процессов назначается антибактериальная терапия.

Большую роль играет симптоматическая терапия. При тяжелой анемии целесообразно переливание эритроцитарной массы; при выраженной гипоксии проводится оксигенотерапия; при олигурии и признаках почечной недостаточности следует вводить 60—100 мг лазикса (фуросемида), а при быстро прогрессирующей почечной недостаточности и нарастании азотемии проводится гемодиализ.

Отек головного мозга и другие осложнения кетоацидотической комы

Опасным осложнением кетоацидотической комы является отек головного мозга. Летальность при отеке головного мозга достигает 90%. Развитию отека мозга может способствовать быстрое снижение осмолярности плазмы и гликемии на фоне интенсивной инфузионной терапии, а также передозировка вводимого внутривенно бикарбоната натрия. Нередко отек головного мозга развивается после периода улучшения состояния больного (после «светлого» промежутка). Основными клиническими признаками отека мозга являются рвота, снижение или отсутствие реакции зрачков на свет, отек соска зрительного нерва, офтальмоплегия, «затемненное» сознание, часто ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига, нарастающая лихорадка, отсутствие положительной динамики состояния сознания, несмотря на улучшение показателей гликемии. Эффективным методом его раннего распознавания является ультразвуковая эхоэнцефалография. При развитии отека мозга производится дегидратация головного мозга путем внутривенного введения 10 мл 2,4-процентного раствора эуфиллина на 10 мл изотонического раствора хлорида натрия, 4—8 мг дексаметазона, 80 мг фуросемида внутривенно, маннитола 1—2 г/кг массы тела внутривенно

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

капельно в течение 30 мин., в очень тяжелых случаях может понадобиться люмбальная пункция. Лечение отека мозга производится совместно с невропатологом.

Прогноз при кетоацидотической коме

Летальность при кетоацидотической коме колеблется в пределах от 5 до 15%, а среди больных в возрасте старше 60 лет составляет 20%. Риск летального исхода возрастает с увеличением возраста больных, при сохранении стойкой артериальной гипотензии, очень высокой гипергликемии (особенно длительно не купирующейся), повышенной концентрации мочевины и низком pH крови. У лиц пожилого возраста причиной летального исхода могут быть осложнения тяжелых сопутствующих заболеваний.

Гипергликемическая некетоацидотическая (гиперосмолярная) кома

Гипергликемическая некетоацидотическая (гиперосмолярная) кома — острое осложнение сахарного диабета, являющееся следствием дефицита инсулина, которое характеризуется выраженной дегидратацией, высокой гипергликемией, гиперосмолярностью плазмы крови, приводит к тяжелым нарушениям функций органов и систем, потере сознания и отличается отсутствием кетоацидоза.

Гиперосмолярная кома чаще встречается у лиц пожилого возраста (обычно 57-73 года), страдающих сахарным диабетом 2 типа, на фоне недостаточного лечения или при нераспознанном ранее заболевании, как правило, под влиянием перечисленных ниже этиологических факторов. Гиперосмолярная кома встречается приблизительно у 0,03% поступающих в стационар больных сахарным диабетом 2 типа.

Этиология

1. Избыточное употребление углеводов внутрь или внутривенное введение больших количеств глюкозы.
2. Все причины, ведущие к дегидратации: избыточное употребление мочегонных средств, поносы и рвота любого происхождения (острые инфекционные и неинфекционные гастроэнтериты, особенно протекающие с высокой лихорадкой, пищевая токсикоинфекция, острый панкреатит, стеноз привратника, кишечная непроходимость, мезентериальный тромбоз), пребывание в условиях жаркого климата, работа в горячих цехах, что сопровождается выраженной потливостью.
3. Инфекционно-воспалительные процессы (пневмония, пиелонефрит, сепсис и др.).
4. Инфаркт миокарда.
5. Обширные ожоги.
6. Массивные кровотечения.
7. Гемодиализ или перитонеальный диализ.
8. Нарушения мозгового кровообращения.
9. Невыполнение рекомендаций по лечению сахарного диабета.
10. Сопутствующий несахарный диабет.

Патогенез

Пусковыми механизмами гиперосмолярной комы являются дегидратация и гипергликемия. Высокая гипергликемия развивается вследствие значительного повышения уровня контринсулярных гормонов в плазме крови (глюкагона, кортизола, соматотропина, катехоламинов) и гиперстимуляции глюконеогенеза и гликогенолиза. Росту гликемии способствует также выраженное обезвоживание. Гипергликемия сопровождается гликозурией и полиурией. Потеря жидкости происходит не только в связи с выраженным осмотическим диурезом, но и в результате снижения канальцевой реабсорбции, а также уменьшения секреции антидиуретического гормона. Усиленный диурез вызывает внутриклеточную и межклеточную дегидратацию и уменьшение кровотока в органах, в том числе в почках. Развивается дегидратационная гиповолемия, вследствие чего увеличивается секреция альдостерона и происходит задержка ионов натрия в крови. Из-за снижения почечного кровотока выведение натрия затрудняется.

Дегидратация сопровождается стазом форменных элементов крови, агрегацией тромбоцитов, эритроцитов, гиперкоагуляцией. Гипернатриемия способствует образованию мелких точечных кровоизлияний в головном мозге. В условиях гипергликемии и дегидратации резко возрастает осмолярность крови, что сопровождается внутримозговыми и субдуральными кровоизлияниями.

В головной мозг поступают большие количества глюкозы, из нее в клетках мозга увеличивается образование осмотически активного сорбитола, который вызывает развитие и прогрессирование комы. Сорбитол оказывает повреждающее действие на клетки головного мозга.

Характерная особенность гиперосмолярной комы — отсутствие кетоацидоза. Объясняется это тем, что при сахарном диабете 2 типа со-

храняется секреция инсулина. Она недостаточна для ликвидации гипергликемии, подавления образования глюкозы печенью и глюконеогенеза, но способна ингибировать липолиз и тем самым блокировать избыточное образование кетоновых тел. Выраженная дегидратация, характерная для гиперосмолярной комы, также способствует уменьшению кетогенеза.

Таким образом, патогенез гиперосмолярной комы составляют следующие основные механизмы:

- дегидратация (дефицит воды составляет 100-200 мл/кг массы тела);
- гипергликемия;
- гиперосмолярность;
- гипернатриемия;
- гиперкоагуляция.

Клиническая картина гипергликемической гиперосмолярной комы и лабораторные данные

Гипергликемическая гиперосмолярная кома развивается постепенно, в течение 2–5 дней. Таким образом, имеется длительный прекоматозный период. В прекоме больные жалуются на сильную жажду, сухость во рту, нарастающую общую слабость, частое, обильное мочеиспускание, сонливость, уже в прекоматозном состоянии кожа становится сухой, тургор и эластичность ее резко снижаются.

В *состоянии комы* симптоматика следующая:

- сознание полностью утрачено;
- кожа, губы, язык очень сухие, тургор кожи резко снижен, черты лица заострившиеся, глаза запавшие, глазные яблоки мягкие, возможен отек мошонки;
- время от времени могут быть эпилептиформные судороги;
- у 1/3 больных наблюдается лихорадка;
- постоянным симптомом является одышка, но нет дыхания Куссмауля и отсутствует запах ацетона в выдыхаемом воздухе;
- пульс частый, слабого наполнения, нередко аритмичный, тоны сердца глухие, иногда аритмичны; артериальное давление резко снижено;
- живот мягкий, безболезненный;
- коме часто сопутствуют различные неврологические проявления: патологические рефлексы, нистагм, параличи, эпилептиформные припадки, что в большинстве случаев приводит к ошибочной диагностике церебро-васкулярных заболеваний с нарушением мозгового кровообращения;
- частым осложнением гиперосмолярной комы являются тромбозы артерий и вен;
- при прогрессировании почечной недостаточности наблюдаются олигурия и гиперазотемия;
- лабораторные данные: выраженная гипергликемия (как правило, выше 33 моль/л, часто в пределах 39–56 ммоль/л, иногда более — до 80 ммоль/л); гиперосмолярность (осмотическое давление плазмы крови выше 350 мосм/л и может достигать 400–500 мосм/л); гипернатриемия (более 150 ммоль/л); увеличение содержания мочевины в крови; общий анализ крови характеризуется увеличением уровня гемоглобина, гематокрита (за счет сгущения крови), количества лейкоцитов; общий анализ мочи характеризуется глюкозурией, иногда альбуминурией, отсутствием ацетона в моче; уровень бикарбонатов и pH крови нормальные; возможно повышение в крови уровня КФК, КФК-МВ из-за миолиза в связи с централизацией кровообращения и гипоперфузии мышц.

Осмолярность крови рассчитывается по формуле:

Осмолярность крови (мосм/л) =
= 2 [Na (ммоль/л) + K (ммоль/л)] +
+ глюкоза (ммоль/л) +
+ мочевина (ммоль/л) +
+ 0,03 × общий белок (г/л)

В норме осмолярность крови составляет 285–295 мосм/л.

Лечение

Лечение гипергликемической гиперосмолярной комы проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации. Организационные мероприятия и перечень лабораторных исследований те же, что при кетоацидотической коме. Основное внимание уделяется восстановлению объема внеклеточной жидкости (борьбе с дегидратацией), нормализации осмолярности плазмы и уровня гликемии.

Борьба с дегидратацией

Гиперосмолярная кома характеризуется значительно более выраженной дегидратацией и артериальной гипотензией по сравнению с кетоацидотической комой. Тотальный дефицит свободной воды можно определить по формуле:

Дефицит воды = осмолярность плазмы − 295 × 0,6 × масса тела, где осмолярность плазмы выражается в мосм/л, масса тела в кг, дефицит воды в л.

Начальный объем регидратации, как правило, больше, чем при кетоацидотической коме и со-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ставляет: в 1-й час – 1,0-1,5 л жидкости, во 2-й и 3-й час – 0,5-1,0 л, в последующие часы – 300-500 мл.

Большинство авторов рекомендуют регидратацию при некетоацидотической коме, особенно при гиповолемическом шоке, начинать с введения внутривенно капельно 1 л изотонического раствора натрия хлорида. Изотонический раствор при гиперосмолярной коме можно рассматривать как гипотоничный по сравнению с внеклеточной жидкостью. Изотонический раствор натрия хлорида сохраняется во внеклеточном пространстве, возмещает дефицит внеклеточной жидкости и потому может быть применен при гиповолемическом шоке и на начальном этапе борьбы с дегидратацией.

После первоначального введения 1 л изотонического раствора за 1 час далее продолжают вводить или изотонический, или гипотонический раствор натрия хлорида в зависимости от уровня скорректированного натрия крови. Скорректированный натрий крови определяют по формуле:

$$\text{Скорректированный натрий, ммоль/л} = \frac{\text{Измеренный Na, ммоль/л} + 1{,}6 \times (\text{Глюкоза, ммоль/л} - 5{,}5)}{5{,}5}$$

При уровне скорректированного натрия крови 145-165 ммоль/л регидратацию проводят 0,45% раствором натрия хлорида (для его получения к 0,9% раствору натрия хлорида добавляют равное количество дважды дистиллированной воды). При снижении уровня скорректированного натрия крови до величины менее 145 ммоль/л регидратацию продолжают 0,9% раствором натрия хлорида. При уровне скорректированного натрия крови более 165 ммоль/л введение солевых растворов противопоказано, регидратацию проводят 2,5% раствором глюкозы (для его получения к 5% раствору глюкозы добавляют равное количество дважды дистиллированной воды).

При снижении уровня глюкозы в крови до 16,0 ммоль/л и менее, т.е. раньше, чем при кетоацидотической коме, начинают введение 5% раствора глюкозы.

Устранение дефицита инсулина

Скорость снижения гликемии не должна превышать 5 ммоль/л в час, а осмолярности сыворотки крови – 3-5 мосмоль/л в час. Более быстрое снижение названных показателей может усугубить осмотический дисбаланс между внутри- и внеклеточной средой, что способствует развитию отека головного мозга.

Инсулинотерапия при гиперосмолярной коме проводится чаще всего очень малыми дозами инсулина, вводимыми внутривенно капельно. При гиперосмолярной коме чувствительность к инсулину выше, чем при кетоацидотической, поэтому для выведения больного из комы обычно требуются меньшие дозы инсулина. Используются препараты инсулина короткого, быстрого действия (инсулин актрапид, инсулрап, моноинсулин ЧР и другие – см. раздел «Лечение кетоацидотической комы»). Лечение инсулином обычно начинают не сразу, а с началом регидратации, после введения 1-2 л жидкости. Большинство эндокринологов придерживается следующей методики инсулинотерапии: ежечасно вводится инсулин 2-4 ЕД или 0,05 ЕД/кг массы тела. Если через 4-5 часов от начала терапии, включая регидратацию, сохраняется выраженная гипергликемия, переходят на режим инсулинотерапии, применяемый при кетоацидотической коме.

В.В.Потемкин и Е.Г.Старостина (2013) применяют очень малые дозы инсулина (0.5-1 ЕД ежечасно) через 1-2 часа от начала регидратации, если используется гипотонический раствор, и стандартные малые дозы (0.1 ЕД/кг/ч) с самого начала регидратации, если используется изотонический раствор натрия хлорида.

Коррекция электролитных расстройств

Для больных в гиперосмолярной коме наиболее характерны гипокалиемия, развивающаяся в ходе регидратации, и гипернатриемия. Гипокалиемия развивается быстрее и чаще и выражена значительнее, чем при кетоацидотической коме. Коррекция дефицита калия проводится так же, как при лечении кетоацидотической комы.

Гипернатриемия устраняется при регидратации гипотоническим раствором хлорида натрия с последующим введением изотонического раствора хлорида натрия.

Восполнение запасов глюкозы и гликогена

Восполнение запасов глюкозы и гликогена производится так же, как при лечении кетоацидотической комы.

Устранение гиперкоагуляции

Для профилактики тромбозов и улучшения микроциркуляции необходимо введение гепарина. В первые 3 ч в сочетании с гипотоническим раствором хлорида натрия внутривенно вводится

до 6000–10000 ЕД гепарина, в дальнейшем его введение производится под кожу живота с контролем АЧТВ, обычно по 4000–5000 ЕД 4 раза в сутки. Возможно применение низкомолекулярных гепаринов.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении гиперосмолярной комы, летальность при ней остается высокой и достигает 15–50%.

Гиперлактацидемическая кома

Гипергликемическая гиперлактацидемическая кома — острое осложнение сахарного диабета, развивающееся вследствие дефицита инсулина и накопления в крови большого количества молочной кислоты, что ведет к тяжелому ацидозу и потере сознания.

Этиология

1. Инфекционные и воспалительные заболевания.
2. Гипоксемия из-за дыхательной и сердечной недостаточности различного генеза (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, врожденные пороки сердца, недостаточность кровообращения и т.д.).
3. Хронические заболевания печени с печеночной недостаточностью.
4. Хронические заболевания почек с хронической почечной недостаточностью.
5. Массивные кровотечения.
6. Острый инфаркт миокарда.
7. Хронический алкоголизм.
8. Лечение бигуанидами (при поражениях печени и почек даже терапевтическая доза бигуанидов может вызвать развитие лактатацидоза в результате их кумуляции в организме). Частота развития лактатацидоза при лечении метформином составляет 2,4–8,4 случаев в год на 100 тысяч пациентов, получающих этот препарат.

С учетом причин возникновения различают 2 типа лактатацидоза: А и В. Лактатацидоз типа А является следствием тканевой гипоксии и может развиваться даже в отсутствие сахарного диабета при кардиогенном, эндотоксическом, гиповолемическом шоке, при отравлении окисью углерода, тяжелой анемии, феохромоцитоме, левожелудочковой недостаточности и эпилепсии. Лактатацидоз типа В не связан с тканевой гипоксией, а обусловлен усиленным образованием лактата и снижением его утилизации, и развивается по причинам, указанным в табл. 91.5. Различают три подтипа В-лактатацидоза.

При хронической декомпенсации сахарного диабета пациенты всегда имеют повышенный риск лактатацидоза в связи с наличием тканевой гипоксии. Однако при наличии у больных с сахарным диабетом причин, указанных в табл. 91.5, у них возможно развитие различных типов лактатацидоза В.

Патогенез

В основе патогенеза гиперлактацидемической комы, как правило, лежит гипоксия. В условиях гипоксии и гипоксемии происходит активация анаэробного гликолиза с накоплением избытка молочной кислоты. В результате дефицита ин-

Табл. 91.5. Классификация лактатацидоза по причинам возникновения (И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадеев, 2000)

Тип А	Тип В		
Связан с тканевой гипоксией	Не связан с тканевой гипоксией		
	Тип В1	Тип В2	Тип В3
Кардиогенный шок Эндотоксический, гиповолемический шок Отравление окисью углерода Тяжелая анемия Феохромоцитома Эпилепсия	Сахарный декомпенсированный диабет Почечная и печеночная недостаточность Злокачественные опухоли Инфекционные заболевания Лейкоз	Бигуаниды Парентеральное питание с избыточным использованием фруктозы, сорбитола, ксилитола Салицилаты Метанол, этанол Цианиды	Гликогенез 1-го типа (болезнь Гирке, дефицит глюкозо-6-фосфатазы) Метилмалоновая ацидемия

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

сулина снижается активность фермента пируватдегидрогеназы, который способствует переходу пировиноградной кислоты в ацетил-КоА. Вместо этого происходит превращение пировиноградной кислоты в лактат, что усугубляет состояние лактатацидоза. Одновременно в условиях гипоксии тормозится использование лактата для синтеза гликогена.

Патогенез гиперлактацидемии при лечении бигуанидами связан с нарушением прохождения пировиноградной кислоты через мембраны митохондрий и ускорением ее превращения в лактат. В результате анаэробного гликолиза в тканях образуется много молочной кислоты, которая поступает в кровь, затем в печень, где из нее образуется гликоген. Но образование молочной кислоты происходит в избыточном количестве, превышающем возможности ее использования печенью для синтеза гликогена. Лактат обладает свойством подавлять сократительную способность миокарда и снижать сосудистый тонус. Следовательно, при избыточном накоплении лактата создаются условия для развития шока.

Клиническая картина

Гиперлактацидемическая кома развивается быстро, однако в ряде случаев удается выявить ее предшественников — диспепсические расстройства, боли в мышцах, стенокардитические боли. Основные симптомы комы:

- сознание полностью утрачено;
- кожа бледная, иногда с цианотичным оттенком (особенно при наличии сердечно-легочной патологии, сопровождающейся гипоксией);
- дыхание Куссмауля без запаха ацетона в выдыхаемом воздухе;
- пульс частый, слабого наполнения, иногда аритмичный. Выраженный ацидоз вызывает нарушение возбудимости миокарда и его сократимости, а также парез периферических сосудов, в результате чего снижается артериальное давление и иногда развивается коллапс;
- живот вначале мягкий, не напряжен, по мере нарастания ацидоза усиливаются диспепсические расстройства (появляется выраженная рвота), могут появиться боли в животе;
- может наблюдаться двигательное беспокойство;
- лабораторные признаки: содержание молочной кислоты в крови обычно больше 6–8 ммоль/л, диагностическим критерием лактат-ацидоза считается уровень лактата в сыворотке крови выше 4,0 ммоль/л (норма 0,4–1,4 ммоль/л), умеренная гипергликемия (12–16 ммоль/л) или нормогликемия, уменьшение бикарбонатов крови (в норме содержание стандартного бикарбоната в плазме крови 21–28 ммоль/л), сдвиг pH крови в кислую сторону (как правило, pH<7,25), дефицит буферных оснований, отсутствие ацетонурии, гликозурия.

Возможно сочетание лактатацидоза с кетоацидозом, гиперосмолярным состоянием.

Лечение

Лечение гиперлактацидемической комы проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации. Организационные мероприятия и перечень необходимых лабораторных исследований такие же, что и при кетоацидотической коме.

Коррекция ацидоза

При резко выраженном ацидозе (при pH<7,0) сначала внутривенно капельно вводится, как правило, однократно, около 100 мл 4% раствора натрия бикарбоната. Во время инфузии осуществляется постоянный контроль за ЭКГ, ЦВД, уровнем калия в крови, pH крови. В отношении применения бикарбоната натрия при лактатацидозе нет единого мнения. Следует учесть, что бикарбонат натрия может даже парадоксально усилить ацидоз из-за увеличения концентрации водородных ионов внутри клеток и продукции лактата и снижения сердечного выброса. Введение бикарбоната натрия не показано при инфаркте миокарда, сердечно-сосудистой недостаточности (из-за содержания в растворе ионов натрия, увеличивающих задержку жидкости). В этих случаях применяют трисамин. Он проникает в клетки тканей быстрее и имеет преимущества перед бикарбонатом натрия, особенно в первые часы лечения резко выраженного ацидоза. Трисамин вводится внутривенно в виде 3,66-процентного раствора из расчета около 500 мл/ч, максимальная доза препарата не должна превышать 1,5 г/кг в сутки.

Однако окончательно положительная роль трисамина при лактатацидозе не доказана, поэтому многие исследователи считают, что до выяснения эффективности и безопасности трисамина его не следует применять для лечения лактатацидоза.

Инсулинотерапия

Для стимуляции аэробного гликолиза, а также для повышения активности ферментов пируватдегидрогеназы и гликоген-синтетазы (активация этих ферментов снижает образование лактата и

усиливает отложение гликогена в печени) рекомендуется внутривенное введение небольших доз инсулина (2—4 ЕД в час) в сочетании с внутривенным вливанием глюкозы (5-12 г/час) под ежечасным контролем гликемии. Целесообразно введение вместе с инсулином раствора глюкозы (8 ЕД инсулина на 500 мл 5-процентного раствора глюкозы).

Борьба с шоком

Проводится так же, как при кетоацидотической коме.

При лечении больного с гиперлактацидемической комой чрезвычайно важно учитывать тип лактатацидоза и вносить соответствующие коррективы в комплекс лечебных мероприятий. При лактатацидозе А, наиболее часто связанном с тканевой гипоксией вследствие шока, левожелудочковой сердечной недостаточностью, тяжелой анемией, необходимо проводить кислородную терапию, борьбу с шоком, анемией. Объем циркулирующей крови восстанавливают переливанием растворов электролитов и коллоидных растворов, при выраженной анемии производят переливание эритроцитарной массы. При упорной артериальной гипотензии вводят внутривенно капельно допмин (методика изложена в разделе «Лечение кетоацидотической комы»).

При лактатацидозе В устраняют причины, его вызвавшие (см. выше).

При гиперлактацидемической коме рекомендуется ранний перевод на гемодиализ. Абсолютными показаниями к гемодиализу являются pH крови < 7,0 и уровень лактата в крови > 90 ммоль/л.

Гипогликемическая кома

Гипогликемическая кома развивается вследствие резкого снижения содержания глюкозы в крови и выраженного энергетического дефицита в головном мозге.

Этиология

1. Передозировка инсулина или пероральных гипогликемизирующих препаратов, чаще всего производных сульфанилмочевины (особенно глибенкламида).
2. Несвоевременный прием пищи после инъекции инсулина или прием пищи с недостаточным содержанием углеводов.
3. Повышение чувствительности к инсулину у больного сахарным диабетом (особенно при диабетической нефропатии, употреблении алкоголя, снижении функции надпочечников, снижении инсулининактивирующей способности печени).
4. Предрасполагает к развитию гипогликемической комы автономная вегетативная нейропатия при сахарном диабете (нарушается экстренная адаптация к гипогликемии вследствие недостаточной парасимпатической стимуляции поджелудочной железы и, следовательно, недостаточного выброса глюкагона; кроме того, нарушается симпатическая активация мозгового вещества надпочечников и соответственно снижается поступление в кровь адреналина; при вегетативной нейропатии страдает также иннервация желудка, развивается гастропарез, нарушается своевременное поступление пищи в кишечник).
5. Ускорение резорбции инсулина, что наблюдается при замене подкожного введения инсулина внутримышечными инъекциями.
6. Компенсаторный гиперинсулинизм на ранних стадиях сахарного диабета.
7. Интенсивная физическая нагрузка.
8. Употребление алкоголя (он подавляет глюконеогенез и повышает чувствительность к инсулину).
9. Развитие сопутствующих эндокринопатий (гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, полигландулярные аутоиммунные эндокринопатии).
10. Преднамеренное похудание (без соответствующего уменьшения дозы инсулина или перорального гипогликемизирующего препарата) или голодание.

В общей картине смертности при сахарном диабете гипогликемическая кома составляет 3—4% случаев.

Патогенез

В основе развития гипогликемической комы лежит снижение утилизации глюкозы клетками ЦНС и выраженный энергетический дефицит. Известно, что свободная глюкоза является основным энергетическим субстратом для головного мозга. Ее недостаток сопровождается снижением потребления кислорода клетками ЦНС даже при достаточном насыщении крови кислородом. В первую очередь от гипогликемии страдает кора головного мозга, затем — подкорковые структуры, мозжечок, и в конечном итоге нарушаются функции продолговатого мозга. Гипогликемия стимулирует симпато-адреналовую систему, что приводит к выбросу в кровь больших количеств катехоламинов и вызывает соответствующую ве-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гетативную симптоматику. Для компенсаторного увеличения глюкозы в крови происходит высокий выброс в кровь контринсулярных гормонов — соматотропина, глюкагона, кортизола.

Длительная гипогликемия и гипоксия мозга сопровождается не только функциональными, но и морфологическими изменениями, вплоть до некроза или отека отдельных участков головного мозга.

Клиническая картина

Гипогликемическая кома, в отличие от кетоацидотической, развивается быстро, в течение нескольких минут, однако и в ее развитии можно выделить прекоматозный период.

Клиника гипогликемической прекомы имеет следующие основные признаки:

- внезапное появление резкой слабости, чувства голода, потливости, головокружения, сердцебиения, дрожания рук, у пожилых людей — болей в области сердца, онемения губ и языка, двоения в глазах; кожа становится влажной (указанные симптомы обозначаются как адренергические и являются результатом компенсаторной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и повышенного выброса в кровь катехоламинов);
- изменения психики по типу алкогольного опьянения или психоза с галлюцинациями, бредом, буйством, дезориентацией во времени, пространстве, лицах; уже в прекоматозном состоянии возможно появление судорог (указанные симптомы обозначаются как нейрогликопенические, являются следствием дисфункции центральной нервной системы и обусловлены дефицитом глюкозы и, следовательно, энергии в головном мозге).

Клиника гипогликемической комы характеризуется следующей симптоматикой:

- сознание утрачено;
- кожа влажная;
- тонус мышц высокий, наблюдаются судороги;
- сухожильные рефлексы высокие;
- зрачки расширены;
- дыхание обычное, запаха ацетона изо рта нет;
- пульс и артериальное давление нормальные;
- живот безболезнен, не напряжен;
- по мере прогрессирования гипогликемической комы и вовлечения в процесс регулирующих функций продолговатого мозга наблюдается арефлексия, снижение тонуса мышц, прекращается обильное потоотделение, нарушается дыхание (появляется дыхание Чейн-Стокса), ритм сердца, падает артериальное давление, в результате происходит остановка дыхания;
- опасным для жизни состоянием является отек головного мозга, который проявляется менингиальными симптомами, рвотой, повышением температуры тела, нарушением дыхания, сердечными аритмиями;
- лабораторные данные: гипогликемия (содержание глюкозы в крови менее 3 ммоль/л), в моче нет глюкозы и ацетона.

Следует помнить, что в случае очень быстрого снижения уровня глюкозы в крови с больших величин до нормальных гипогликемия может наступить и при нормальном уровне глюкозы в крови и даже при величинах, несколько превышающих норму.

Нетипичное течение гипогликемической комы наблюдается у лиц, которых в результате избыточного введения инсулина перевели из кетоацидотической комы в гипогликемическую без эпизода прихода в сознание. Переход в гипогликемическую кому у таких больных не сопровождается потливостью, в выдыхаемом воздухе продолжает сохраняться запах ацетона, в моче сохраняется ацетон и глюкоза. Диагностике данной комы в этом случае помогает выявление, казалось бы, немотивированных признаков ухудшения: появление аритмий, дыхания Чейн-Стокса, падение артериального давления на фоне введения больших доз инсулина, возможны эпизоды судорог. В этих случаях показано введение внутривенно глюкозы, при этом указанные явления, в частности судороги, могут прекратиться.

Следует также помнить, что гипогликемическая кома развивается быстро, и при переходе из данной комы в гипогликемическую в моче некоторое время могут определяться глюкоза и ацетон.

Очень важно знать особенности ночных гипогликемий. Они могут протекать бессимптомно, заподозрить их можно на основании жалоб на ночную потливость, кошмарные сновидения, плохой сон и утренние головные боли. Кроме того, о ночных гипогликемиях может свидетельствовать высокий уровень глюкозы в крови натощак, что обусловлено выбросом контринсулярных гормонов. Наиболее частой причиной таких гипогликемий является введение вечером высокой дозы инсулина продленного действия. Для их диагностики необходимо исследовать уровень глюкозы в крови в промежуток времени между 2 и 4 ч ночи.

Последствия гипогликемической комы можно разделить на ближайшие и отдаленные. Ближайшие развиваются через несколько часов после гипогликемической реакции. К ним относятся гемипарезы, гемиплегии, афазия, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

Отдаленные развиваются через несколько дней, недель или месяцев после гипогликемического состояния и проявляются энцефалопатией (головные боли, снижение памяти, интеллекта), эпилепсией, паркинсонизмом.

Особенно неблагоприятные последствия гипогликемии могут быть у лиц пожилого возраста (табл. 91.6).

Следует отметить, что гипогликемическая кома длительностью до 30 мин. при своевременном и адекватном лечении и быстром возвращении сознания обычно не имеет каких-либо тяжелых осложнений и последствий.

Лечение прекоматозного состояния

Необходимо дать больному внутрь быстро всасывающиеся простые углеводы в количестве 1,5-2 ХЕ (прием 1 ХЕ повышает гликемию в среднем на 2 ммоль/л): сахар 20,0 г (лучше растворить в теплой воде или чае для более быстрого всасывания), варенье 2-3 ст. ложки, или 2-3 ст. ложки меда, или 200 мл сладкого фруктового сока, или 100 мл лимонада.

Существует методика купирования легкой гипогликемии путем приема внутрь таблеток глюкозы, их можно разжевать и проглотить, глюкоза начинает всасываться уже в 12-перстной кишке и через 15 минут легкая гипогликемия может купироваться. Рекомендуется принять 15 г глюкозы (т.е. 5 таблеток по 3 г).

Можно ввести внутривенно 20 мл 40% раствора глюкозы.

Больной должен всегда иметь при себе несколько кусочков сахара или большие таблетки глюкозы по 3 г; конфеты (особенно шоколадные) меньше подходят для купирования гипогликемии, так как медленно всасываются.

Табл. 91.6. Последствия гипогликемии в пожилом возрасте

Изменения	Последствия
Гемодинамические: Спазм сосудов, повышение АД, повышение частоты сердечных сокращений, повышение пульсового давления, аритмия	Немая ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть
Гемореологические: Снижение капиллярного кровотока, активация факторов коагуляции, повышение вязкости крови	Тромбоз, тромбоэмболия, инсульт
Неврологические: Гемипарез, атаксия, эпилепсия, острый психоз	Усиление когнитивных дисфункций

Лечение коматозного состояния

Необходимо сразу ввести внутривенно 50—60 мл (максимально 100 мл) 40% раствора глюкозы, при отсутствии эффекта через 3 мин. процедуру следует повторить. Скорость введения глюкозы не должна быть более 10 мл/мин, так как более быстрое введение способствует развитию гипокалиемии. 60 мл 40% глюкозы (24 г) повышают гликемию на 4 ммоль/л, 100 мл 40% глюкозы (40 мг) — на 7 ммоль/л.

Если больной не пришел в сознание, следует перейти на внутривенное капельное вливание 5-процентного раствора глюкозы до восстановления сознания.

Также можно ввести 1—2 мл (1—2 мг) глюкагона внутримышечно или подкожно. Уровень гликемии через несколько минут после инъекции глюкагона

Табл. 91.7. Лечение гипогликемической комы

Время от начала комы	Основная терапия
0–5 мин.	В/в струйно 40–60 мл 40% раствора глюкозы. В/м 1 мл глюкагона (глюкагон применяют при отсутствии эффекта от введения глюкозы; неэффективен при этаноловой гипогликемии). Определить гликемию
5–15 мин.	Если сознание не восстановилось, ввести повторно в/в струйно 60 мл 40% раствора глюкозы, при отсутствии эффекта – в/в капельно 5–10% раствор глюкозы 300–400 мл/час. Определить гликемию. Сделать ЭКГ, ЭЭГ
15–30 мин.	При отсутствии сознания следует бороться с отеком мозга: в/в капельно ввести 100–120 г маннитола или 40–80 мг фуросемида; через зонд ввести в желудок 300 мл глицерина; в/в струйно по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч. Ингаляции увлажненного кислорода. При передозировке сульфаниламидов (обычно манинила) после выведения из комы длительно (в течение нескольких часов) в/в капельно вводить 10% раствор глюкозы

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

нормализуется благодаря стимуляции гликогенолиза. 1 мг глюкагона повышает гликемию в среднем на 8,5 ммоль/л, сознание восстанавливается через 5-10 минут. Однако следует помнить, что при алкоголизме и болезнях печени синтез гликогена нарушен, и введение глюкагона может оказаться неэффективным. Также препарат может вызвать рвоту, что создает опасность аспирации.

При затянувшейся гипогликемической коме следует ввести внутривенно 30—60 мг преднизолона. При длительном отсутствии сознания проводятся мероприятия по борьбе с отеком головного мозга: капельно внутривенно вводится маннитол по 0,5—1,0 г/кг в виде 15—20-процентного раствора, 60—80 мг фуросемида, целесообразно ввести 4 мг дексаметазона, показаны ингаляции увлажненного кислорода. При остановке дыхания больной переводится на управляемое дыхание.

Основные лечебные мероприятия в динамике при гипогликемической коме представлены в табл. 91.7.

После выведения из гипогликемической комы рекомендуется применение средств, улучшающих микроциркуляцию и метаболизм углеводов и белков в клетках ЦНС (глютаминовая кислота, аминалон, стугерон, кавинтон, церебролизин), в течение 3—6 недель.

92 Лечение диффузного токсического зоба

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова) — системное аутоиммунное заболевание,

- обусловленное продукцией антител к рецепторам тиреотропного гормона, стимулирующих избыточную секрецию гормонов щитовидной железы;
- клинически проявляющееся синдромом тиреотоксикоза и нередко в сочетании с эндокринной офтальмопатией, претибиальной микседемой, акропатией.

Распространенность заболевания в экономически развитых странах составляет от 1 до 2% населения (Н. А. Петунина, В. В. Потемкин, 2013). В США и Англии частота новых случаев диффузного токсического зоба колеблется от 30 до 200 на 100 000 населения (В. Э. Ванушко, В. В. Фадеев, 2013). Женщины болеют в 7–10 раз чаще по сравнению с мужчинами. Наиболее часто заболевание развивается в возрасте 20–40 лет. Существует генетическая предрасположенность к развитию диффузного токсического зоба. Риск заболеть диффузным токсическим зобом увеличен у лиц — носителей антигенов HLA-B8, DW3, DR3. Эти антигены расположены на 6-й хромосоме вблизи гена, контролирующего иммунореактивность.

В последние годы появились предположения о возможной ассоциации диффузного токсического зоба с полиморфизмом гена CTLA-4 (ген цитотоксических Т-лимфоцитов).

В качестве триггерных (пусковых) факторов, реализующих генетическую предрасположенность к диффузному токсическому зобу и способствующих его развитию, могут выступать тяжелые психоэмоциональные стрессовые ситуации, вирусные или бактериальные инфекции и др.

Основные цели лечения диффузного токсического зоба

1. Устранение синдрома тиреотоксикоза, достижение эутиреоидного состояния (нормализация функции щитовидной железы по данным клинического исследования и лабораторных показателей — уровня тиреоидных гормонов в крови).
2. Устранение (или значительное уменьшение) эндокринной офтальмопатии.
3. Устранение (или компенсация) висцеральных нарушений, обусловленных синдромом тиреотоксикоза.

Для лечения диффузного токсического зоба в настоящее время применяются три метода: консервативная терапия (лечение тиреостатическими препаратами); лечение радиоактивным йодом ^{131}I; хирургическое лечение.

Консервативная терапия (лечение тиреостатическими препаратами)

Тиреостатическими препаратами называются лекарственные средства, ингибирующие синтез йодированных тиреоидных гормонов (тироксина, трийодтиронина). К тиреостатическим препаратам относят:

- тионамиды (тиамазол и пропилтиоурацил);
- перхлорат калия;
- карбонат лития;
- неорганический йод.

Следует отметить, что в настоящее время перхлорат калия, карбонат лития, неорганический йод практически не применяются для лечения синдрома тиреотоксикоза и далее обсуждаться не будут. О применении неорганического йода в лечении тиреотоксического криза будет сказано в соответствующей главе.

В основе тиреостатического эффекта тионамидов лежит способность этих препаратов блокировать тиреоидную пероксидазу — ключевой фермент синтеза йодированных тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина). Тиреоидная пероксидаза участвует во всех трех этапах синтеза тиреоидных гормонов: окислении поступившего в щитовидную железу йода с образованием активных промежуточных соединений; йодировании тирозина и соединении молекул йодтирозина внутри тиреоглобулина с образованием трийодтиронина и тироксина.

Пропилтиоурацил, наряду с указанными интратиреоидными механизмами действия, обладает также экстратиреоидным эффектом: он тормозит периферическую конверсию Т4 в более активный Т3 за счет ингибирования селенодейодиназы 1-го типа в периферических тканях.

В конечном итоге под влиянием тионамидов синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе и уровень их в крови значительно снижаются.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Наряду с тиреостатическим эффектом тионамиды оказывают тормозящее влияние на иммунные процессы, лежащие в основе развития диффузного токсического зоба. Они уменьшают экспрессию тиреоидных антигенов, инфильтрацию ткани щитовидной железы Т-лимфоцитами, снижают активность Т-лимфоцитов-хелперов и продукцию антител к рецепторам тиреотропного гормона (эти антитела играют основную роль в развитии диффузного токсического зоба).

Основные показания к лечению тиреостатиками пациентов с диффузным токсическим зобом:

- базовая длительная терапия верифицированного токсического зоба при диффузном (без узловых образований) увеличении щитовидной железы (до 40 мл) при отсутствии тяжелых осложнений тиреотоксикоза;
- достижение эутиреоидного состояния перед оперативным лечением диффузного токсического зоба;
- в комплексной терапии тиреотоксического криза (см. соответствующую главу);
- купирование синдрома тиреотоксикоза при его рецидиве.

Лечение тиреостатиками позволяет купировать синдром тиреотоксикоза у всех пациентов как с впервые выявленным токсическим зобом, так и при его рецидиве.

Базовая длительная терапия тиреостатиками позволяет также добиться ремиссии у 30–60% пациентов с диффузным токсическим зобом.

В клинической практике наиболее часто применяются следующие препараты тионамидов:

- тиамазол (коммерческие названия препаратов — мерказолил в таблетках по 5 мг; тирозол в таблетках по 5 мг и 10 мг; метизол в таблетках по 5 мг; метимазол в таблетках по 5 мг);
- пропилтиоурацил (коммерческое название пропицил в таблетках по 50 мг).

Особенности фармакокинетики тиреостатиков

Тиамазол практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация препарата в крови создается через 1–2 часа после приема. Клиренс тиамазола при почечной патологии не изменяется, при заболеваниях печени возрастает. Период полувыведения тиамазола колеблется в пределах 6–8 часов, продолжительность действия после однократного приема в среднем достигает 24 часов, поэтому препарат можно принимать 1 раз в сутки с использованием сразу всей суточной дозы.

Тиамазол практически не связывается с белками крови, проникает через плаценту и, следовательно, попадает в кровоток плода. Тиамазол проникает также в грудное молоко кормящей женщины.

Пропилтиоурацил полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь. Максимальная концентрация препарата в крови создается через 1–2 часа после приема. Период полувыведения пропилтиоурацила около 1–2 часов, причем не изменяется при патологии почек и печени. Выделяется препарат почками после предварительного образования в печени метаболита, связанного с глюкуроновой кислотой.

Около 80–90% пропилтиоурацила связано в крови преимущественно с альбуминами. Продолжительность действия препарата составляет 12–24 ч, что позволяет принимать пропилтиоурацил 2 раза в сутки, хотя обычно в начале лечения его принимают 3 раза в сутки. Пропилтиоурацил по сравнению с тиамазолом в меньшей мере проникает через плаценту.

Методика лечения диффузного токсического зоба препаратами-тиреостатиками

Лечение препаратами тиамазола (мерказолил, тирозол, метизол, метимазол)

Используются две схемы тиреостатической терапии, получившие условные названия «блокируй» и «блокируй-замещай».

Схема «блокируй» предполагает использование тиреостатика тиамазола на протяжении всей базовой длительной терапии без подключения тироксина на этапе достижения эутиреоза.

В лечении тиреостатиками выделяют две основные фазы, в первой фазе необходимо добиться состояния эутиреоза, во второй фазе необходимо поддерживать эутиреоидное состояние.

Первоначальная доза препаратов тиамазола (мерказолила, тирозола, метизола, метимазола) обычно составляет 30–40 мг. Следует отметить, что многие эндокринологи придерживаются распространенной точки зрения, согласно которой первоначальная доза препаратов тиамазола зависит от степени тяжести тиреотоксикоза (при легкой степени назначается 20 мг в сутки, при тиреотоксикозе средней степени тяжести — 30–40 мг в сутки, при тяжелом тиреотоксикозе — 40–60 мг в сутки). Однако общепринятая первоначальная доза — 30–40 мг.

Первоначальная доза препарата назначается ежедневно и регулярно до наступления состояния эутиреоза, о чем судят на основании оценки состояния пациента (исчезновение клинических симптомов тиреотоксикоза) и нормализации в крови уровня свободного тироксина. Первая фаза лечения (т. е. до достижения эутиреоидного состояния) может продолжаться от 4 до 6 недель, иногда 3–4 недели, и это зависит от степени тяжести и выраженности клинических проявлений заболевания, исходной концентрации тиреоидных гормонов в крови, используемой дозы тиреостатического препарата.

После достижения клинического эутиреоза и нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови приступают к следующему этапу — поддержанию достигнутого эутиреоидного состояния (этап поддерживающей терапии). При этом дозу препарата тиамазола каждые 6–7 дней снижают на 5 мг (иногда на 10 мг) до достижения окончательной поддерживающей дозы, которая, разумеется, весьма индивидуальна и колеблется от 5 до 10 мг. У некоторых пациентов она может быть ниже — 2,5 мг. Лечение окончательной поддерживающей дозой проводится около 1,5–2 лет. Такая длительная непрерывная тиреостатическая терапия позволяет предупреждать рецидивы тиреотоксикоза и обеспечивать длительную стойкую ремиссию (10 лет и даже более) у 40–50% (по некоторым данным, у 60%) пациентов.

В ходе поддерживающей терапии необходимо проводить периодический осмотр пациента и оценивать его клиническое состояние, проверять содержание в крови свободного тироксина и трийодтиронина, тиреотропного гормона (в первые 4–6 месяцев каждые 4–6 недель, затем 1 раз в 3–4 месяца).

Целесообразно определять также уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона. Необходимо периодически производить общий анализ крови (1 раз в 2–3 месяца в ходе поддерживающей терапии, а в течение первых 6 недель тиреостатической терапии 1 раз в 7–14 дней) для своевременной диагностики возможных побочных гематологических эффектов тиамазола (лейкопении, нейтропении).

Альтернативной схемой лечения является **схема «блокируй-замещай»**. В основе схемы лежит следующий принцип: вначале проводится тиреостатическая терапия препаратами тиамазола в вышеуказанных дозах (см. схему лечения «блокируй») до достижения эутиреоидного состояния, а далее с момента эутиреоза подключают лечение тироксином в суточной дозе 25–50 мкг/сут. (иногда допускают прием тироксина в суточной дозе 100 мкг). Следует еще раз подчеркнуть, что лечение тироксином подключается к лечению тиреостатиками только после достижения эутиреоза. Лечение по схеме «блокируй и замещай» проводится под тщательным контролем клинического состояния и уровня в крови свободного тироксина и тиреотропного гормона каждые 4–6 недель.

Принято считать, что отдаленные результаты лечения (т. е. достижение стойкой ремиссии заболевания) при использовании методики «блокируй» и «блокируй и замещай» практически одинаковы, однако рецидивы при использовании методики «блокируй и замещай» наблюдаются реже. Многие специалисты объясняют это тем, что тироксин блокирует секрецию тиреотропного гормона, который может играть роль в индукции рецидива тиреотоксикоза. Существует также мнение, что схема «блокируй и замещай» целесообразна также для лечения пациентов с большим объемом щитовидной железы (на фоне комбинированной терапии возможно уменьшение ее размеров).

Вместе с тем Луиджи Барталена в 2011 г. опубликовал обзор «Тиреостатические препараты», в котором указывает, ссылаясь на систематический Кохрановский (Кокрейновский) обзор рандомизированных исследований, что режим «блокируй и замещай» не имеет каких-либо преимуществ перед титрационным (режим «блокируй») в плане вероятности наступления стойкой ремиссии тиреотоксикоза. Подчеркивается, что на фоне режима «блокируй и замещай» несколько чаще развиваются побочные эффекты. Авторы Кокрейновского обзора предлагают считать титрационный режим (режим «блокируй») лечением выбора.

Лечение пропилтиоурацилом

В начале лечения суточная доза пропилтиоурацила составляет 300–400 мг, при тяжелой степени тиреотоксикоза допускается суточная доза от 400 до 600 мг. Указанные дозы делят на 3 приема в течение суток. Как и при лечении препаратами тиамазола, первоначальную дозу пропилтиоурацила принимают ежедневно до наступления эутиреоза, затем дозу постепенно понижают на 50 мг каждые 5–7 дней, достигают поддерживающей дозы, которая индивидуальна и может колебаться от 25 до 50–100 мг в сутки (в редких случаях 150 мг в сутки). Поддерживающую дозу пропилтиоурацила следует принимать 1,5–2 года.

На этапе поддерживающей терапии так же, как и при лечении тиамазолом, проводится оценка клинического состояния пациента и периодический контроль содержания в крови тиреотропного гормона и свободного тироксина и трийодтиронина.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Возможные побочные эффекты антитиреоидных препаратов (тиреостатиков)

Побочные эффекты тиамазола

В целом лечение препаратами тиамазола переносится хорошо, однако в ряде случаев возможно развитие побочных эффектов (табл. 92.1).

Большинство побочных эффектов препаратов тиамазола обусловлено аллергическими реакциями или индивидуальной непереносимостью. Чаще всего речь идет об аллергических сыпях, кожном зуде, крапивнице. Очень редко наблюдаются тяжелые побочные эффекты: агранулоцитоз, тромбоцитопения, холестатический гепатит. Риск возникновения побочных эффектов более высокий при лечении большими или максимальными дозами препаратов. Наиболее опасным осложнением лечения препаратами тиамазола является агранулоцитоз. С целью своевременного выявления лейкопении и агранулоцитоза необходимо сделать общий анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы перед началом лечения, а также производить эти исследования в начале лечения с частотой 1 раз в 7—10 дней, повторяя неоднократно при продолжающейся терапии после наступления эутиреоза (1 раз в 1—2 месяца).

В национальном руководстве России «Эндокринология» (2012) указывается, что наиболее часто агранулоцитоз развивается у лиц старше 40 лет, принимающих более 40 мг тиамазола в сутки. Развитию агранулоцитоза предшествуют лейкопения и нейтропения.

Ю. Ш. Халимов (2011) описывает следующую тактику ведения пациентов с лейкопенией при лечении тиамазолом. При выявлении у больных диффузным токсическим зобом, получающих тиреостатики, нейтропении и лейкопении к лечению немедленно добавляется преднизолон, суточная доза которого равна суточной дозе тиамазола (например, при лейко-нейтропении, развившейся на фоне 30 мг тиамазола, назначается 30 мг преднизолона). После достижения эутиреоза доза преднизолона постепенно снижается параллельно снижению дозы тиамазола и отменяется полностью при переходе на минимальную поддерживающую дозу тиреостатика (при условии нормализации количества лейкоцитов). Если все-таки после отмены преднизолона на фоне тиреостатической терапии лейко-нейтропения сохраняется, необходимо проводить хирургическое лечение диффузного токсического зоба.

При развитии агранулоцитоза тиреостатические препараты немедленно отменяют, пациент помещается в палату (блок), где могут быть обеспечены асептические или близкие к ним условия, проводится лечение антибиотиками с наиболее широким антибактериальным спектром. Для стимуляции лейкопоэза назначается человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор нейпоген 0,5 МЕ (5 мг) на 1 кг массы тела подкожно однократно.

При развитии холестатического гепатита тиреостатические препараты отменяются, назначается глюкокортикоидная терапия, лечение адеметионином (гептралом), препаратами урсодезоксихолевой кислоты, проводится дезинтоксикационная терапия, лечение реамберином (один из лучших дезинтоксикационных и антигипоксемических препаратов, подробнее см. в 3 томе руководства «Лечение болезней внутренних органов в главе «Лечение хронического гепатита»). В последующем следует рекомендовать хирургическое лечение диффузного токсического зоба, так как лечение пациента препаратами тиамазола далее проводить невозможно. В связи с отменой тиамазола и необходимостью достижения эутиреоза перед хирургическим лечением в качестве антитиреоидного препарата можно применить *раствор Люголя* внутрь по 3—5 капель 3 раза в день (согласно национальному руководству России «Эндокринология», 2012) в течение 10 дней. За это время обычно удается купировать клинику холестатического гепатита, уменьшить симптоматику

Табл. 92.1. Побочные эффекты тиамазола

Тяжелые (меньше 1%)	
Редкие	Агранулоцитоз
Очень редкие	Тяжелый васкулит Холестатическая желтуха Апластическая анемия Тромбоцитопения
Легкие (1-3%)	
Частые	Кожные проявления (сыпь, зуд, крапивница) Транзиторная гранулоцитопения
Менее частые	Лихорадка Артралгия
Редкие	Желудочно-кишечные расстройства Потеря вкусовой чувствительности

тиреотоксикоза и, следовательно, подготовить пациента к хирургическому лечению.

В растворе Люголя в 1 мл содержится 100 мг йодида калия и 50 мг йода, в 1 капле раствора содержится 8 мг йода (т. е. 8 000 мкг йода).

Механизм тиреостатического действия раствора Люголя заключается в следующем:

- высокая концентрация йода, создающаяся внутри тиреоцита, угнетает деятельность тиреоидной пероксидазы, и это ведет к нарушению органификации йода и дальнейшего синтеза тиреоидных гормонов;
- высокая концентрация йода блокирует протеолизис тиреоглобулина в тиреоцитах, а это ведет к уменьшению высвобождения тиреоидных гормонов в кровоток.

Не следует превышать указанные сроки лечения раствором Люголя (10 дней), так как прием высоких доз йода все же приводит к накоплению его в щитовидной железе, что может затем вызвать даже усиление проявлений тиреотоксикоза.

Вместо раствора Люголя можно применить насыщенный раствор калия йодида, который содержит в 1 мл 1 г калия йодида, а в капле этого раствора содержится 50 мг (50 000 мкг) йода. Насыщенный раствор йодида калия принимают по 1 капле 3 раза в день.

По указанной методике раствор Люголя или насыщенный раствор йодида калия может также применяться в ситуации, когда тиамазол приходится отменять вследствие развития агранулоцитоза (см. выше).

Нетяжелые побочные реакции в виде легких аллергических проявлений при лечении тиамазолом обычно удается купировать антигистаминными препаратами.

Возможные побочные реакции при лечении пропилтиоурацилом

Лечение диффузного токсического зоба пропилтиоурацилом может также осложниться появлением побочных реакций. Приблизительно у 30% пациентов может наблюдаться повышение уровня аминотрансфераз в крови без других лабораторных и клинических признаков поражения печени, иногда гипераминотрансфераземия может сопровождаться гипербилирубинемией. При нерезко выраженных указанных побочных эффектах можно попытаться продолжить лечение пропилтиоурацилом на фоне применения гепатопротекторов (карсила, силимарина, эссенциале, гептрала). Кроме того, если позволяет состояние пациента, можно снизить дозу пропилтиоурацила, при этом лабораторные признаки поражения печени уменьшаются или исчезают. Могут быть эффективны также препараты урсодезоксихолевой кислоты.

При лечении пропилтиоурацилом могут наблюдаться значительно более выраженные побочные реакции: более выраженный гепатит (преимущественно холестатический), лейкопения (однако выраженная нейтропения и агранулоцитоз — редко); описаны случаи развития апластической анемии (редко), геморрагического васкулита, волчаночно-подобного синдрома, полиартралгии, диспепсические и аллергические проявления.

Развитие выраженных побочных реакций требует отмены пропилтиоурацила.

Тактика лечения диффузного токсического зоба в этой ситуации по сути такая же, как при развитии тяжелых побочных реакций при применении тиамазола, в том числе решается вопрос о хирургическом лечении диффузного токсического зоба.

Предикторы высокой вероятности рецидива тиреотоксикоза после завершения медикаментозной тиреостатической терапии

Единого мнения о частоте наступления ремиссии (т. е. эффективности лечения) при использовании тиреостатических препаратов нет. В. Э. Волнушко, В. В. Фадеев (2013) указывают, что эффективность тиреостатиков в качестве лечения первой линии составляет 20–30% в правильно отобранной группе больных, согласно национальному руководству России «Эндокринология» (2012) — 30–40%.

Частота поддержания длительной ремиссии (спустя 10 лет) при тиреостатической терапии составляет 40–50 %.

К сожалению, частота рецидивов при лечении диффузного токсического зоба по данным разных авторов колеблется от 50 до 60%.

Предикторами высокой вероятности рецидива тиреотоксикоза являются:

- большой объем щитовидной железы (более 30 мл);
- преимущественное повышение Т3 (трийодтиронина) на фоне лечения тиреостатиками;
- наличие у пациента с диффузным токсическим зобом лейкоцитарных антигенов HLA-DR3 и HLA-DRW3;
- высокий уровень тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) в крови пациентов до начала лечения диффузного токсического зоба;
- наличие у пациента наряду с диффузным токсическим зобом других аутоиммунных заболеваний;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- мужской пол (у мужчин рецидивы заболевания возникают чаще по сравнению с женщинами);
- длительное сохранение подавленного (очень низкого) уровня тиреотропного гормона в крови, несмотря на проводимое лечение;
- сохранение высокого уровня в крови тиреостимулирующих антител (антител к рецепторам тиреотропного гормона на поверхности тиреоцитов, несмотря на проводимое лечение тиреостатиками);
- курение;
- позднее начало лечения и неадекватные дозировки антитиреоидных препаратов;
- несоблюдение пациентом всех правил рациональной терапии антитиреоидными препаратами.

При возникновении рецидива тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии у взрослых пациентов, как правило, проводится радикальное лечение — тиреоидэктомия или терапия радиоактивным йодом. Это обусловлено тем, что вероятность достижения стойкой полноценной ремиссии после повторного курса тиреостатической терапии низкая. Однако следует отметить, что при возникновении рецидива лечение тиреостатиками позволит купировать симптоматику тиреотоксикоза иногда даже на сравнительно продолжительный срок.

Заканчивая обсуждение раздела о лечении диффузного токсического зоба тиреостатическими препаратами, приведем основные положения рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации и Ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза (2011), касающиеся лечения тиреостатиками:

- тиамазол является препаратом выбора для пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения болезни Базедова-Грейвса;
- при возникновении незначительных кожных реакций возможно параллельное назначение антигистаминных препаратов без прекращения антитиреоидной терапии. При наличии стойких умеренных и легких побочных эффектов необходимо отменить тиреостатик и направить пациента на терапию радиоактивным йодом или хирургическое лечение, или перевести его на другое антитиреоидное средство. При развитии тяжелых аллергических реакций назначение другого препарата не рекомендуется;
- если тиамазол выбран в качестве начальной терапии болезни Базедова-Грейвса, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12–18 месяцев, после чего она постепенно отменяется, если у пациента нормальный уровень тиреотропного гормона в крови;
- перед отменой антитиреоидной (тиреостатической) терапии желательно определить уровень антител к рецептору тиреотропного гормона, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем антител к рецептору тиреотропного гормона;
- если у пациента с болезнью Грейвса-Базедова после отмены тиамазола вновь развился гипертиреоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лечения радиоактивным йодом или тиреоидэктомии. В ряде случаев может быть рассмотрена более длительная терапия небольшими дозами тиамазола.

β-Адреноблокаторы в комплексной терапии диффузного токсического зоба

В настоящее время β-адреноблокаторы являются практически обязательной составной частью комплексной терапии диффузного токсического зоба. Объясняется это следующими обстоятельствами:

- при диффузном токсическом зобе имеется высокая активность симпатической нервной системы, что обусловливает тахикардию, нередко нарушения сердечного ритма (аритмии сердца). Под влиянием высокой симпатической активности повышается потребность миокарда в кислороде, что у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца может способствовать ее обострению. Повышенная симпатическая активность способствует также повышению АД и стабилизации его на более высоких цифрах у тех пациентов, которые до диффузного токсического зоба уже страдали артериальной гипертензией;
- β-адреноблокаторы, блокируя в миокарде β_1-адренорецепторы, устраняют чрезмерное влияние симпатической нервной системы, что приводит к устранению тахикардии, замедлению и нормализации сердечного ритма и артериального давления;
- β-адреноблокаторы способствуют также уменьшению эмоциональной лабильности, тремора, потливости, улучшают переносимость жаркой погоды;
- β-адреноблокаторы не уменьшают синтез тиреоидных гормонов щитовидной железой и не могут быть альтернативой тиреостатическим средствам, хотя и уменьшают клинические проявления синдрома тиреотоксикоза.

По-прежнему препаратом выбора среди β-адреноблокаторов при диффузном токсическом зобе является неселективный β-адреноблокатор анаприлин (обзидан, индерал). Это обусловлено тем, что именно пропранолол обладает способностью замедлять периферическое превращение тироксина в трийодтиронин (Fraser T., Green D., 2001). Наряду с этим многие исследователи считают, что способностью ингибировать периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин обладают и другие неселективные β-адреноблокаторы.

Лечение анаприлином проводится в индивидуально подобранной дозе, которая зависит в определенной степени от тяжести тиреотоксикоза и выраженности тахикардии.

При легкой степени тиреотоксикоза анаприлин применяется в суточной дозе 30—40 мг, при средней степени тяжести доза может увеличиваться до 40—60 мг в сутки, при тяжелой — до 80 мг в сутки. Иногда в клинической практике встречаются ситуации, когда при тяжелом тиреотоксикозе приходится применять анаприлин в суточной дозе 120—160 мг. Лечение анаприлином проводится под контролем частоты пульса, артериального давления, ЭКГ. Следует учитывать, что β-адреноблокаторы, особенно в больших дозах, могут вызвать атриовентрикулярную блокаду разной степени выраженности, чрезмерно выраженную брадикардию, артериальную гипотензию, состояние депрессии, ухудшить бронхиальную проходимость (неселективные β-адреноблокаторы не рекомендуются при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме).

При нарушениях бронхиальной проходимости предпочтение отдается β_1-кардиоселективным блокаторам, которые практически не влияют на β_2-адренорецепторы бронхов и не нарушают бронхиальную проходимость (бисопролол, метопролол).

В *рекомендациях по диагностике и лечению тиреотоксикоза «Гипертиреоз и другие причины тиреотоксикоза» Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов (2011)* изложена следующая позиция по β-адреноблокаторам:

- при субклиническом и малосимптомном тиреотоксикозе β-адреноблокаторы необходимо назначать пожилым пациентам, а также большинству пациентов с частотой сердечных сокращений в покое, превышающей 90 ударов в минуту или имеющим сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы;
- при клинически выраженном и тяжелом тиреотоксикозе β-адреноблокаторы показаны всем пациентам.

Мы полагаем, что лечение β-адреноблокаторами при отсутствии противопоказаний показано всем пациентам с диффузным токсическим зобом в индивидуально подобранной дозе независимо от возраста.

После достижения эутиреоза лечение β-адреноблокаторами обычно постепенно отменяют, если нет специальных кардиологических показаний для продолжения их приема.

Лечение радиоактивным йодом

Лечение диффузного токсического зоба радиоактивным йодом несомненно следует считать радикальным методом, так как он вызывает по сути разрушение щитовидной железы с помощью радиоактивного излучения и приводит к излечению. Радиоактивный йод ^{131}I захватывается щитовидной железой, накапливается в ней и распадается с выделением β-частиц с максимальным пробегом 2 мм, которые вызывают деструкцию тиреоцитов. Период полураспада радиоактивного йода ^{131}I составляет 8 дней.

Целью лечения диффузного токсического зоба радиоактивным йодом является деструкция щитовидной железы и, следовательно, устранение тиреотоксикоза, и достижение гипотиреоза с последующей пожизненной заместительной терапией препаратами тироксина. Как указывают А. В. Древаль и соавт. (2013), радиойодтерапия устраняет не причину заболевания (аутоиммунный процесс), а лишь ее следствие.

Лечение диффузного токсического зоба радиоактивным йодом считается безопасным методом, так как йод накапливается только в щитовидной железе и не вызывает повреждение внутренних органов.

Малая величина пробега β-частиц (не больше 2 мм) объясняет отсутствие поражения органов шеи при лечении радиоактивным йодом, однако иногда наблюдается преходящее поражение паращитовидных желез.

Основные показания к лечению радиоактивным йодом:

- рецидив тиреотоксикоза после хирургического лечения;
- рецидив тиреотоксикоза после ремиссии, вызванной курсом тиреостатической терапии в течение двух лет;
- впервые выявленный диффузный токсический зоб при невозможности проведения полноценной длительной терапии тиреостатиками в связи с выраженными аллергическими реакциями на любые тиреостатические средства;
- невозможность проведения хирургического лечения (при установленных показаниях к нему)

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в связи с наличием тяжелой соматической патологии (и, следовательно, высоким анестезиологическим и операционным риском) или категорическим отказом пациента от хирургического лечения;
- в настоящее время радиойодтерапия является во всем мире наиболее распространенным методом лечения диффузного токсического зоба.

Применяется натриевая соль радиоактивного ^{131}I в растворе или капсулах внутрь. Актуальным является вопрос о выборе дозы ^{131}I (терапевтической активности). В этом отношении существуют два основных подхода:
1) индивидуальный расчет дозы ^{131}I с учетом объема щитовидной железы, степени захвата радиоактивного йода щитовидной железой;
2) назначение стандартной (фиксированной) дозы (активности) независимо от клинических особенностей заболевания.

Конечно, второй подход значительно проще. В рекомендациях по диагностике и лечению Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов (2011) в отношении дозы радиоактивного йода приводится следующее положение:
- при болезни Базедова-Грейвса надлежащая активность должна быть назначена однократно (обычно 10–15 мКи) с целью достижения у пациента гипотиреоза.

В национальном руководстве России «Эндокринология» (2012) рекомендуется назначение стандартной дозы ^{131}I в зависимости от размера щитовидной железы (5, 10, 15 или 20 мКи) с учетом также клинических проявлений и поглощения ^{131}I за 24 часа.

Особенности подготовки пациента перед лечением радиоактивным йодом

Большинство специалистов считает, что до проведения радиойодтерапии необходимо компенсировать тиреотоксикоз с помощью тиреостатических препаратов. Это необходимо в связи с тем, что при лечении радиоактивным йодом возможно развитие радиационного тиреоидита, который сопровождается выбросом в кровь ранее синтезированных тиреоидных гормонов, и это может усилить симптомы тиреотоксикоза и даже привести к развитию тиреотоксического криза. За 8–10 дней до радиойодтерапии тиреостатические препараты отменяются для восстановления способности щитовидной железы захватывать радиоактивный йод. С целью уменьшения симптоматики тиреотоксикоза возможно назначение β-адреноблокаторов. Целесообразно провести также лечение сопутствующей соматической патологии.

Существует точка зрения о необходимости перед назначением радиойодтерапии провести лечение эндокринной офтальмопатии глюкокортикоидами, так как после лечения радиоактивным йодом ухудшается течение офтальмопатии. Однако достоверных данных об ухудшении течения офтальмопатии после радиойодтерапии нет (Н. А. Петунина, Л. В. Трухина, 2011).

При наличии у пациента язвы гастродуоденальной зоны в стадии обострения необходимо провести соответствующую терапию и купировать обострение перед радиойодтерапией.

Учитывая, что выведение радиоактивного йода происходит с мочой, необходимо до лечения радиоактивным йодом провести адекватную терапию пиелонефрита.

Перед началом лечения радиоактивным йодом женщин детородного возраста доказать отсутствие у них беременности.

Приводим основные положения из *рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза* (2011) в отношении лечения радиоактивным йодом:
- пациенты с болезнью Базедова-Грейвса, находящиеся в группе риска по развитию осложнений из-за ухудшения гипертиреоза (то есть те, у которых симптоматика весьма выражена или у которых уровень свободного Т4 превышает нормальный в 2–3 раза) должны получать лечение β-адреноблокаторами перед терапией радиоактивным йодом;
- лечение тиамазолом перед проведением терапии радиоактивным йодом при болезни Базедова-Грейвса следует считать оправданным у пациентов, находящихся в группе риска по развитию осложнений из-за ухудшения гипертиреоза (то есть пациенты с весьма выраженной симптоматикой гипертиреоза или у которых уровень свободного Т4 превышает нормальный в 2–3 раза);
- медикаментозное лечение любого сопутствующего заболевания должно быть оптимизировано перед введением радиоактивного йода;
- у пациенток детородного возраста за 48 часов до терапии радиоактивным йодом необходимо провести тест на беременность.

Тактика ведения пациента после лечения радиоактивным йодом

- Необходимо исследовать в крови уровень свободного Т4 и свободного Т3 (контроль тиреотоксикоза) и тиреотропина (контроль гипотиреоза) через 1,5 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 12 мес. после радиойодтерапии;
- в течение 1–1,5 месяцев после лечения радиоактивным йодом могут сохраняться симптомы тиреотоксикоза, которые устраняются β-адреноблокаторами, а при недостаточном их эффекте тиамазолом (но не ранее 7-го дня после радиойодтерапии);
- гипотиреоз развивается обычно через 3–6 месяцев после лечения радиоактивным йодом и компенсируется препаратами тироксина, назначаемыми в индивидуальных дозах по обычной методике (как правило, для компенсации гипотиреоза требуется 1,6–1,8 мкг тироксина на 1 кг массы тела);
- если через 6–9 мес. после радиойодтерапии сохраняется тиреотоксикоз, больному проводится хирургическое лечение или радиоактивный йод назначается повторно.

Противопоказания к лечению радиоактивным йодом

В национальном руководстве России «Эндокринология» (2012) и клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов «Эндокринология» (2012) под ред. И. И. Дедова и Г. А. Мельниченко указывается, что противопоказаниями для лечения радиоактивным йодом являются беременность и период вскармливания.

Известно, что с 10–12-й недели беременности начинает функционировать щитовидная железа плода, и если проводить лечение тиреотоксикоза у матери радиоактивным йодом, он будет накапливаться в щитовидной железе плода, вызывать ее деструкцию, что приведет к врожденному гипотиреозу.

Радиоактивный йод активно выделяется с молоком матери.

Учитывая указанные обстоятельства, беременность и грудное вскармливание являются абсолютными противопоказаниями для лечения радиоактивным йодом.

Многие годы считалось, что лечение радиоактивным йодом противопоказано детям и лицам молодого возраста. В настоящее время это положение пересмотрено. В США радиоактивный йод применяется в детском возрасте широко. Лечение радиоактивным йодом считается безопасным, не увеличивает риска развития рака щитовидной железы и других локализаций, лейкозов. Тем не менее в клинических рекомендациях «Эндокринология» (2012) Российской ассоциации эндокринологов указывается, что в недавно опубликованных работах было показано некоторое повышение риска рака щитовидной железы, тонкого кишечника, молочных желез, желудка и почек при назначении больших доз радиоактивного йода, особенно в возрасте 50–59 лет, старше 70 лет.

В рекомендациях Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза (2011) приводится следующее положение по применению радиоактивного йода у детей:

- терапии ^{131}I следует избегать у очень маленьких детей (младше 5 лет). Терапия ^{131}I допустима у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет, если расчетная доза активности ^{131}I составляет менее 10 мКи. Терапия ^{131}I у пациентов старше 10 лет допустима, если активность более 150 мКи/г ткани щитовидной железы.

Многие специалисты считают противопоказанием к лечению радиоактивным йодом большие размеры щитовидной железы (более 40–60 мл), в этих случаях показано хирургическое лечение диффузного токсического зоба. Однако в последние годы объем щитовидной железы до 100 мл не рассматривается как противопоказание к лечению ^{131}I (В. В. Потемкин, 2013).

Следует отметить, что после проведенного лечения радиоактивным йодом беременность не разрешается в течение 1 года после радиойодтерапии.

Хирургическое лечение диффузного токсического зоба

Хирургическое лечение диффузного токсического зоба является радикальным методом лечения и показано в следующих ситуациях:

- невозможность достижения ремиссии (то есть полного купирования тиреотоксикоза, наступления эутиреоза) на фоне адекватного тиреостатического лечения в течение 1–1,5 лет;
- рецидив токсического зоба после проведенной радиойодтерапии;
- рецидивы токсического зоба после прекращения длительной адекватной терапии тиреостатическими препаратами;
- рецидивы тиреотоксикоза у пациентов, неадекватно проводящих антитиреоидную терапию

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

или не желающих проводить ее длительно в рекомендуемых дозах (отсутствие комплаентности со стороны пациентов);
- непереносимость тиреостатической терапии, особенно развитие тяжелых побочных явлений, в частности, агранулоцитоза;
- наличие сопутствующей узловой патологии щитовидной железы, особенно при наличии признаков, подозрительных в отношении злокачественной патологии, обнаруженных при тонкоигольной аспирационной биопсии. Как указывают В. Э. Ванушко и В. В. Фадеев (2013), 10–20% узлов могут оказаться злокачественными;
- наличие компрессионных симптомов у больных диффузным токсическим зобом (сдавление пищевода, трахеи);
- диффузный токсический зоб с наличием большого объема щитовидной железы (более 40 мл).

В. Э. Ванушко и В. В. Фадеев (2013) к относительным показаниям к хирургическому лечению диффузного токсического зоба относят тяжелое течение офтальмопатии. Тиреоидэктомия стабилизирует или уменьшает проявления офтальмопатии, тогда как радиойодтерапия может ее усугубить (если предварительно не проводилась глюкокортикоидная терапия).

В настоящее время общепринято считать, что хирургическое лечение диффузного токсического зоба предполагает или предельную субтотальную резекцию щитовидной железы, или полное ее удаление (тотальная тиреоидэктомия).

В клинических рекомендациях «Эндокринология» (2012) указывается, что «большинство специалистов в настоящее время наиболее оправданным вмешательством с учетом современных данных о патогенезе болезни Базедова-Грейвса считают выполнение тиреоидэктомии, исключающей рецидив тиреотоксикоза». При этом делается ссылка на метаанализ 35 исследований (7 241 пациент с болезнью Базедова-Грейвса, продолжительность наблюдения в постоперационном периоде 5,6 лет). По поводу заболевания пациенты подвергались или субтотальной резекции, или тиреоидэктомии. Установлено, что после тиреоидэктомии рецидивов тиреотоксикоза не было, а после субтотальной резекции рецидив наблюдался у 8% пациентов. Рецидив тиреотоксикоза после субтотальной резекции щитовидной железы объясняется тем, что в организме пациента остается остаток щитовидной железы, являющийся мишенью для циркулирующих антител к рецепторам тиреотропного гормона (т. е. остается мишень для аутоиммунной агрессии). Кроме того, оставление небольшого участка щитовидной железы (при субтотальной резекции величина тиреоидного остатка составляет не более 1,5–2 мл) не исключает возможности развития гипотиреоза.

Таким образом, согласно современным представлениям, удаление всей щитовидной железы и, естественно, развитие послеоперационного гипотиреоза с последующей заместительной терапией препаратами тиреоидных гормонов является целью хирургического лечения диффузного токсического зоба.

Возможные осложнения оперативного лечения:
- повреждение возвратного гортанного нерва с частичной или полной афонией (0,2–15% случаев);
- послеоперационный гипопаратиреоз с гипокальциемическим синдромом (транзиторный вследствие травматического повреждения паращитовидных желез во время операции — у 3% больных или постоянный гипопаратиреоз вследствие удаления паращитовидных желез — у 1,6% больных);
- послеоперационное кровотечение вследствие интенсивного кровоснабжения щитовидной железы (0,9–1,5% случаев).

Следует отметить, что частота осложнений во время операции во многом зависит от квалификации и опыта хирурга.

Особенности предоперационной подготовки

Перед проведением тиреоидэктомии необходимо добиться эутиреоидного состояния путем лечения тиреостатическими препаратами тиамазола. При непереносимости тиреостатиков проводится лечение β-адреноблокаторами (при отсутствии противопоказаний) с достижением частоты сокращений сердца около 70 в минуту. При непереносимости тиреостатиков возможно проведение перед операцией сеансов плазмафереза, что способствует выведению из организма избытка тиреоидных гормонов и быстрому уменьшению тиреотоксикоза.

В течение 10–14 дней перед операцией рекомендуется прием раствора Люголя по 3 капли 3 раза в день. С. Б. Шустов, В. Л. Баранов, Ю. Ш. Халимов (2012) допускают дозу 8–10 капель 2 раза в сутки. Применение йода в виде раствора Люголя уменьшает васкуляризацию щитовидной железы, уменьшает ее размеры и плотность, что в определенной степени облегчает проведение тиреоидэктомии. Кроме того, применение раствора Люголя позволяет быстрее купировать симптомы тиреотоксикоза.

В *рекомендациях Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза (2011)* приводится следующее положение о предоперационной подготовке:

- перед проведением тиреоидэктомии у пациентов необходимо достигнуть эутиреоидного состояния на фоне терапии тиамазолом; йодид калия может быть назначен в предоперационном периоде.

Конечно, перед проведением хирургического лечения проводится тщательное общетерапевтическое обследование и лечение выраженной соматической патологии.

Достоинством хирургического метода лечения диффузного токсического зоба является быстрое купирование тиреотоксикоза и отсутствие рецидивов заболевания (если выполнена тиреоидэктомия), улучшение или стабилизация течения эндокринной офтальмопатии.

Противопоказания к хирургическому лечению диффузного токсического зоба

- Отсутствие компенсации тиреотоксикоза перед операцией (опасность развития тиреотоксического криза);
- инфаркт миокарда;
- нарушение мозгового кровообращения;
- тяжелые хронические соматические заболевания (недостаточность кровообращения, хроническая почечная, печеночная недостаточность и др.), ограничивающие плановые хирургические вмешательства, резко повышающие операционный и анестезиологический риск;
- пароксизмы фибрилляции предсердий и другие пароксизмальные нарушения сердечного ритма (они должны быть предварительно купированы).

Наблюдение пациента в послеоперационном периоде

Предполагает следующие мероприятия:

- сразу после операции назначается заместительная терапия тироксином;
- проводится контроль содержания в крови кальция и при гипокальциемии назначаются препараты кальция и витамина D (см. главу «Лечение гипопаратиреоза»);
- контроль уровня тиреотропного гормона в крови (наиболее важный показатель, отражающий эффективность заместительной терапии тироксином после тотальной струмэктомии), уровня Т4 (на фоне заместительной терапии гипотиреоза тироксином) через 1, 3, 6 месяцев и далее ежегодно 1–2 раза в год;
- постоянное наблюдение эндокринолога.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

93 Особенности лечения различных вариантов синдрома тиреотоксикоза

Синдром тиреотоксикоза — это патологический синдром, обусловленный избыточным содержанием в крови тиреоидных гормонов и интоксикацией ими и характеризующийся негативными клиническими и биохимическими проявлениями.

Лечение синдрома тиреотоксикоза имеет определенные особенности в зависимости от этиологии.

Приводим *этиологическую классификацию синдрома тиреотоксикоза* (Российская Ассоциация эндокринологов, 2012, Н. А. Петунина, В. В. Потемкин, 2013).

I. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов щитовидной железой:

1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова).
2. Декомпенсированная функциональная автономия щитовидной железы:
 - унифокальная функциональная автономия (тиреотоксическая аденома);
 - мультифокальная функциональная автономия (многоузловой токсический зоб);
 - диссеминированная функциональная автономия.
3. Йод-индуцированный тиреотоксикоз — развивается на фоне приема препаратов йода (как у пациентов с уже имеющимися заболеваниями щитовидной железы, так и у пациентов без тиреоидной патологии), а также в результате приема амиодарона (амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз I типа).
4. Аутоиммунный тиреоидит в тиреотоксической фазе.
5. Тиреотропин-индуцированный тиреотоксикоз:
 - тиреотропинин-продуцирующая аденома гипофиза;
 - синдром неадекватной секреции тиреотропного гормона в связи с резистентностью тиреотрофов гипофиза к тиреоидным гормонам).
6. Гестационный тиреотоксикоз.
7. Трофобластический тиреотоксикоз (тиреотоксикоз при пузырном заносе).
8. Врожденный неаутоиммунный тиреотоксикоз, вызванный мутацией рецепторов тиреоцитов к тиреотропину.

II. Тиреотоксикоз, обусловленный гиперпродукцией тиреоидных гормонов вне щитовидной железы:

1. Опухоль яичника, продуцирующая гормоны щитовидной железы (struma ovarii).
2. Метастазы рака щитовидной железы, продуцирующие тиреоидные гормоны.

III. Тиреотоксикоз, обусловленный деструкцией щитовидной железы и выходом избытка тиреоидных гормонов в кровь:

1. Подострый тиреоидит де Кервена.
2. Безболевой («молчащий») тиреоидит (послеродовый тиреоидит).
3. Тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита.
4. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа.

IV. Тиреотоксикоз, связанный с экзогенным введением тиреоидных гормонов:

1. Ятрогенный тиреотоксикоз (передозировка препаратов тироксина при заместительной терапии гипотиреоза или при супрессивной терапии после лечения рака щитовидной железы).
2. Артифициальный тиреотоксикоз (скрытый прием тироксина).

Большинство случаев тиреотоксикоза обусловлено диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса-Базедова). Лечение этого заболевания изложено ранее.

Лечение тиреотоксикоза при декомпенсированной функциональной автономии (тиреотоксической аденоме, многоузловом токсическом зобе)

Функциональная автономия щитовидной железы — это независимый от тиреотропного гормона захват йода щитовидной железой и продукция тиреоидных гормонов тиреоцитами. Узловой токсический зоб (тиреотоксическая аденома) рассматривается как унифокальная функциональная автономия, многоузловой токсический зоб — как мультифокальная функциональная автономия, продуцирующая избыточное количество тиреоидных гормонов.

Наиболее часто функциональная автономия щитовидной железы наблюдается в регионах с

дефицитом йода. В условиях йодного дефицита щитовидная железа находится постоянно в состоянии хронической гиперстимуляции для того, чтобы обеспечить организм необходимым количеством тиреоидных гормонов. Вначале такая ситуация приводит к диффузному увеличению щитовидной железы, в последующем появляются группы тиреоцитов с особенно высокой пролиферирующей активностью, в результате чего формируются узловые образования.

На следующем этапе часть тиреоцитов приобретает свойства автономного функционирования, то есть начинает синтезировать тиреоидные гормоны независимо от тиреотропного гормона.

В настоящее время полагают, что это обусловлено мутациями генов тиреоцитов. Описана мутация гена рецептора тиреотропного гормона, приводящая его в стойкое активное состояние, а также обнаружена мутация, приводящая в активное состояние α-субъединицу пострецепторного аденилатциклазного каскада.

Итогом этих мутаций является стойкая активация синтеза тиреоидных гормонов в измененных тиреоцитах, не зависящая от тиреотропного гормона, а в отличие от диффузного токсического зоба не связанная с тиреостимулирующими антителами к рецепторам тиреотропного гормона.

Вследствие указанных изменений в щитовидной железе формируется один (унифокальная автономия) или несколько узлов (мультифокальная автономия). Узлы являются «горячими», они при сцинтиграфии интенсивно накапливают изотоп, в то время как остальные участки щитовидной железы его практически не накапливают или накапливают совершенно незначительно.

Компенсированная функциональная автономия не проявляется тиреотоксикозом, но как указывают И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев (2007), риск его развития составляет около 5% в год.

Декомпенсированная функциональная автономия щитовидной железы (узловой или многоузловой токсический зоб) проявляется в разной степени выраженным тиреотоксикозом.

Диагностические критерии декомпенсированной функциональной автономии щитовидной железы:

- обнаружение пальпаторно и с помощью УЗИ узлового или многоузлового зоба;
- «горячие» узлы при сцинтиграфии, интенсивно накапливающие изотоп и отсутствие накопления изотопа или очень резкое снижение накопления изотопа остальной частью щитовидной железы;
- наличие симптоматики тиреотоксикоза при декомпенсированной функциональной автономии щитовидной железы, что сопровождается низким уровнем тиреотропного гормона в крови, высоким содержанием в крови свободного тироксина и трийодтиронина; отсутствие антител к рецепторам тиреотропного гормона;
- обычно отсутствует офтальмопатия;
- функциональная автономия щитовидной железы является наиболее частой причиной тиреотоксикоза в пожилом и старческом возрасте.

Лечение тиреотоксикоза при функциональной автономии щитовидной железы (узловом или многоузловом токсическом зобе)

Пациентам с узловым или многоузловым токсическим зобом проводится лечение хирургическое или радиоактивным йодом.

Тиреостатическая терапия (лечение тиамазолом, пропилтиоурацилом) проводится в качестве подготовки к операции и радиойодтерапии. Одновременно пациенты в подготовительном периоде получают β-адреноблокаторы (особенно важно для пациентов, имеющих одновременно ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию). Цель предварительного лечения тиреостатиками — достижение эутиреоидного состояния и предупреждение тиреотоксического криза. Это особенно важно для пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений в связи с усилением влияния тиреотоксикоза, включая лиц пожилого возраста и имеющих сердечно-сосудистые заболевания.

Лечение радиоактивным йодом преследует цель вызвать деструкцию автономно функционирующей ткани (т.е. аблацию) с восстановлением эутиреоза.

В «Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым (многоузловым) зобом» (Москва, 2014) указывается, что для лечения узлового или многоузлового токсического зоба применяют более высокие дозы радиоактивного йода (350-450 Гр), так как он поглощается только автономными участками. Наблюдение пациентов после радиойодтерапии предполагает определение T_4 и ТТГ в течение 1-2 месяцев, затем с интервалом 2 месяца до получения стабильных результатов, в дальнейшем — 1 раз в год по клиническим показаниям.

В «Федеральных рекомендациях» (Москва, 2014) указывается, что если тиреотоксикоз не устраняется в течение 6 месяцев после радиойодтерапии, рекомендуется повторное назначение радиоактивного йода.

Лечение радиоактивным йодом приводит к деструкции токсической аденомы (токсического

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

автономного узла) в течение 6-8 недель, устранению тиреотоксикоза (обычно в течение 3 месяцев) и к уменьшению размера автономного узла на 45% в течение 2 лет. Если при многоузловом зобе имеется сочетание автономных (т. е. фунционирующих) и нефункционирующих узлов (по данным сцинтиграфии), то после лечения радиоактивным йодом размеры неавтономных узлов обычно не уменьшаются.

Пациент, получивший лечение радиоактивным йодом, наблюдается эндокринологом, и в случае развития гипотиреоза (это бывает редко) должен получать заместительную терапию препаратами тироксина.

Оперативное лечение узлового или многоузлового токсического зоба

Хирургическое лечение показано при развитии компрессионного синдрома, т.е. при большом многоузловом зобе, при необходимости быстрого купирования тиреотоксикоза, разумеется, хирургическое лечение возможно и при узловом токсическом зобе (т.е. при унифокальной функциональной автономии).

В «Федеральных рекомендациях по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным токсическим зобом, узловым, многоузловым зобом» (Москва, 2014) указывается, что операцией выбора при многоузловом зобе является предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия, а при узловом токсическом зобе — резекция пораженной доли щитовидной железы. После операции должен был прекращен прием тиреостатиков, постепенно также отменяются β-адреноблокаторы.

После тотальной или предельно-субтотальной тиреоидэктомии должна быть начата терапия препаратами левотироксина в дозе 1,7 мг/кг/сут, необходимо определять уровень тиреотропного гормона в крови каждый месяц до стабилизации показателей, а затем ежегодно. Доза тироксина корригируется с учетом уровня тиреотропного гормона и выраженности клинической симптоматики гипотиреоза.

После операции резекции пораженной доли щитовидной железы (при узловом токсическом зобе) содержание в крови тиреотропного гормона и свободного тироксина необходимо определить через 4-6 недель, и при устойчивом повышении в крови тиреотропного гормона (и тем более при появлении клиники гипотиреоза) назначается лечение тироксином.

После оперативного лечения следует проверить содержание кальция в крови (особенно после тотальной тиреоидэктомии) для своевременной диагностики послеоперационного гипопаратиреоза и его лечения (об этом подробно см. в главе «Лечение гипопаратиреоза»).

Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Амиодарон является жирорастворимым производным бензофурана, содержит 37% йода, в 1 таблетке амиодарона 0,2 г содержится 75 мг (75 000 мкг) йода. При метаболизме амиодарона из 1 таблетки высвобождается около 6-9 мг (6 000-9 000 мкг) йода. Амиодарон проникает в печень, легкие, миокард, щитовидную железу, жировую ткань. Период полувыведения амиодарона колеблется от 30 дней до 5 мес. Амиодарон получил широкое распространение в кардиологии как эффективный препарат для лечения различных нарушений сердечного ритма, в том числе жизнеугрожающих.

Установлено, что у пациентов, которые лечатся амиодароном, возможно развитие тиреотоксикоза. Частота развития тиреотоксикоза составляет, по данным Newnham (2000) — 7%, по данным Singer (1999) — колеблется от 0,03% до 15%, Сердюк С. Е. (2005) констатировал развитие тиреотоксикоза у 15,8% пациентов на фоне лечения амиодароном.

Установлено, что тиреотоксикоз при лечении амиодароном часто наблюдается в регионах с недостаточным поступлением йода в организм человека.

Тиреотоксикоз может развиться как в первые месяцы лечения амиодароном, так и через несколько месяцев и лет лечения, что обусловлено длительным периодом выведения препарата из организма, а также способностью амиодарона накапливаться в щитовидной железе. У некоторых пациентов тиреотоксикоз развивается через несколько месяцев после отмены препарата.

В основе патогенеза амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза лежат 2 основных механизма, в соответствии с которыми выделяют 2 типа тиреотоксикоза вследствие лечения амиодароном.

1 тип — йод-индуцированный тиреотоксикоз, обусловлен тем, что большие количества йода, высвобожденные из препарата, приводят к повышенному синтезу тиреоидных гормонов, особенно в зонах функциональной автономии щитовидной железы. Этот патогенетический тип амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза чаще развивается у лиц пожилого возраста с исходной патологией щитовидной железы.

2 тип — деструктивный тиреотоксикоз, обусловлен деструктивным процессом в щитовидной железе (по сути деструктивным тиреоидитом) прежде всего под влиянием самого амиодарона и его метаболита диэтиламиодарона, а также под влиянием избытка йода. Вследствие указанных процессов происходит выброс в кровь ранее синтезированных тиреоидных гормонов.

Лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза должно быть дифференцированным с учетом патогенетического типа. В табл. 93.1 приведены дифференциально-диагностические различия типов амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза.

Лечение I типа амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза

Для лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза рекомендуется применение антитиреоидных препаратов — тиреостатиков («Федеральные клинические рекомендации по лечению тиреотоксикоза с диффузным токсическим узловым/многоузловым зобом», Москва, 2014), «Рекомендации Американской Тиреоидной Ассоциации и Американской Ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза», 2011). К сожалению, в указанных документах не приводятся целесообразные дозировки тиреостатических средств. Конечно, могут применяться дозы тиреостатиков, рекомендуемые для лечения диффузного токсического зоба (см. соответствующую главу данного руководства). Наряду с этим Свириденко Н. Ю. и соавт. (2012) рекомендуют применять большие дозы тиреостатиков (препараты тиамазола тирозол, мерказолил 40-80 мг в сутки, пропилтиоурацил 400-800 мг в сутки). По наблюдению указанного автора, эутиреоз наступает через 6-12 недель. К снижению доз тиреостатиков в ходе лечения приступают при нормализации содержания в крови свободного T_4 и T_3.

Таблица 93.1. Дифференциально-диагностические различия типов амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

Признак	1 тип (йодиндуцированный)	2 тип (деструктивный)
Исходная патология щитовидной железы	Есть	Нет
Пальпация щитовидной железы	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшое увеличение, чувствительность при пальпации
УЗТ ЩЖ с цветовым допплеровским картированием	Признаки узлового или диффузного зоба с нормальным или повышенным кровотоком	Кровоток снижен
Сцинтирование ЩЖ с 99mTc	Нормальный или повышенный захват 99mTc	Снижение накопления 99mTc в ЩЖ
Уровень в крови св. Т3, Т4, ТТГ	Уровень в крови св. Т4 и св. Т3 повышен, уровень ТТГ снижен	Преимущественное повышение в крови св. Т4
Содержание в крови интерлейкина-6	Умеренное повышение	Резко повышено
Уровень тиреоглобулина в крови	Повышен и незначительно снижается при компенсации тиреотоксикоза	Повышен и значительно снижается при компенсации тиреотоксикоза
Основной патогенетический механизм	Чрезмерный синтез тиреоидных гормонов и поступление их в кровоток	Чрезмерное высвобождение в кровоток тиреоидных гормонов (деструктивный тиреоидит)
Особенности клинической картины	Клиника тиреотоксикоза четкая, с доминированием симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Иногда клиника тиреотоксикоза неяркая	Клиника тиреотоксикоза четкая, более тяжелая, чем при I типе, часто болевая форма тиреотоксикоза (боли в области ЩЖ)
Основной метод лечения	Тиреостатики	Глюкокортикоиды

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Лечение II типа амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза

Пациентам со II типом амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза рекомендуется лечение глюкокортикоидами. Обычно назначается преднизолон в суточной дозе 40-50 мг. Курс лечения может продолжаться до 3 месяцев, так как при попытке снизить дозу преднизолона возможно возобновление симптомов тиреотоксикоза. Это подчеркивает также необходимость постепенного медленного снижения дозы преднизолона.

В ситуации, когда невозможно дифференцировать патогенетические варианты амиодаронового тиреотоксикоза, Свириденко Н. Ю. и соавт. (2012) рекомендуют назначать 40 мг тирозола или 400 мг пропилтиоурацила и 40 мг преднизолона и через 2 недели исследовать уровень свободного T_3. Если уровень свободного T_3 снизился на 50% (деструктивный тиреотоксикоз), следует отменить тирозол и продолжать прием преднизолона. Если содержание свободного T_3 в крови снизилось менее чем на 50% (повышенный синтез тиреоидных гормонов) или не изменилось, отменяется преднизолон и продолжается прием тиреостатиков (тирозола или пропилтиоурацила).

При тяжелом течении амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза также проводится комбинированная терапия тиреостатиками и глюкокортикостероидами.

При отсутствии эффекта от активной комбинированной терапии тиреостатиками и глюкокортикоидами может потребоваться хирургическое лечение.

Свириденко Н. Ю. и соавт. (2012) приводят следующие показания к оперативному лечению амиодаронового тиреотоксикоза:

- невозможность достижения эутиреоза после длительного (около 6 месяцев) курса медикаментозной терапии;
- сочетание амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза с узловым токсическим зобом.

Рекомендуется объем операции тиреоидэктомия или предельно-субтотальная тиреоидэктомия.

При крайне тяжелом течении амиодаронового тиреотоксикоза или с целью подготовки к операции можно использовать плазмаферез.

При развитии амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза амиодарон следует отменить. Если прекратить лечение амиодароном не удается в связи с возобновлением после его отмены тяжелых аритмий, лечение тиреотоксикоза проводят на фоне продолжающегося приема амиодарона.

Мониторинг тиреоидной функции на фоне лечения амиодароном

Всем пациентам, которым планируется лечение амиодароном, необходимо вначале провести исследование функции щитовидной железы. С одной стороны, это позволит выявить патологию щитовидной железы, о которой пациент ранее не знал, с другой стороны — прогнозировать и своевременно распознать нарушение функции щитовидной железы.

Рекомендуется следующий перечень исследований:

- определение содержания в крови тиреотропного гормона;
- определение свободного тироксина и трийодтиронина в крови;
- УЗИ щитовидной железы;
- сцинтиграфию щитовидной железы при подозрении на тиреоидную патологию (снижение уровня тиреотропина, наличие узлового или многоузлового зоба);
- определение антител к тиреоидной пероксидазе и рецепторам тиреотропного гормона;
- пункционную биопсию щитовидной железы при наличии в ней узла, подозрении на новообразование.

Определение антител к тиреоидной пероксидазе целесообразно потому, что у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (для него характерны антитела к тиреоидной пероксидазе) увеличивается риск развития амиодаронового гипотиреоза (о нем см. главу «Лечение гипотиреоза»). Через 3 месяца от начала лечения амиодароном, а затем каждые 6 месяцев при продолжающемся лечении амиодароном целесообразно проверять содержание в крови тиреотропного гормона и свободного тироксина и трийодтиронина.

Лечение цитокин-индуцированного тиреотоксикоза

Цитокин-индуцированный тиреотоксикоз развивается при лечении пациентов препаратами интерферонов.

Интерфероны — это группа цитокинов, которые продуцируются лейкоцитами, фибробластами, Т-лимфоцитами как компонент иммунного ответа на вирусную инфекцию. Выделяют три типа интерферонов: α, β и γ. Интерфероны α и β продуцируются лейкоцитами и фибробластами, интерферон γ — Т-лимфоцитами.

В настоящее время препараты интерферонов широко используются в лечении вирусных ге-

патитов B, C, D, опухолевых и аутоиммунных заболеваний.

Установлено, что лечение интерфероном-α сопровождается риском нарушения функции щитовидной железы. Согласно данным Bini E. J. и соавт. (2004), Mandac J. C. и соавт. (2006), Tong M. J. и соавт. (1997) и других исследователей, приблизительно у 5-10% пациентов, которые лечатся интерфероном-α, развиваются тиреопатии, в том числе первичный гипотиреоз (как следствие аутоиммунного тиреоидита), диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова), дестуктивный тиреоидит, возможно прогрессирование аутоиммунной офтальмопатии.

Описаны также тиреопатии и при лечении интерфероном-1β и другими интерферонами.

Согласно литературным данным, среди интерферон-индуцированных тиреопатий чаще всего развивается гипотиреоз (3,8%), реже — тиреотоксикоз (2,8%).

Большой интерес представляет исследование N. Kabbaj и соавт. (2006), в котором наблюдались 625 пациентов с гепатитом и эутиреозом. На фоне терапии интерфероном нарушение функции щитовидной железы возникло у 58 больных (8,9%). Виды тиреопатий распределились следующим образом: тиреотоксикоз развился у 9 пациентов (1,44%), гипотиреоз — у 26 пациентов (4,1%), у 21 пациента (3,36%) диагностирован двухфазный деструктивный тиреоидит.

Таким образом, складывается впечатление, что наиболее частым вариантом цитокин (интерферон)-индуцированной тиреопатии является гипотиреоз, реже встречается тиреотоксикоз.

Основными факторами риска развития интерферон-индуцированной тиреопатии являются:

- женский пол (у женщин интерферон-индуцированная тиреопатия развивается в 3-3,5-4 раза чаще по сравнению с мужчинами);
- предшествующее повышение титров антител к тиреоидной пероксидазе;
- увеличение продолжительности лечения препаратами интерферона;
- комбинированная терапия рибавирином и интерфероном (Mazziott G. и соавт., 2003);
- более старший возраст, выраженная активность воспалительного процесса в печени.

Патогенез интерферон-индуцированных тиреопатий сложен и продолжает изучаться. Основные патогенетические факторы следующие:

- развитие цитокин-индуцированного деструктивного тиреоидита (особенно значимую роль в его развитии принадлежит накоплению в щитовидной железе интерлейкина-6 под влиянием лечения интерфероном);
- блокирование интерлейкином-6 тиреотропин-опосредованного захвата йода, что приводит к снижению его накопления в щитовидной железе и в дальнейшем способствует развитию гипотиреоза;
- прямое токсическое влияние интерферона на тиреоциты (Tran H. A., Reeves G. E., 2009);
- появление антител к рецепторам тиреотропного гормона на поверхности тиреоцитов под влиянием интерферона, что способствует развитию диффузного токсического зоба (болезни Грейвса-Базедова). Индуцирование ДТЗ лечением интерфероном чаще наблюдается у молодых женщин с отягощенным анамнезом по диффузному токсическому зобу, а также при наличии HLA B8, DR 3, DR 4.

Особенности клиники интерферон-индуцированной тиреопатии

Как указывалось выше, у большинства пациентов (≥70%) с интерферон-индуцированной тиреопатией развивается цитотокин-индуцированный тиреоидит, по сути деструктивный вариант аутоиммунного тиреоидита. Этот тиреоидит характеризуется двухфазным течением. Вначале наблюдается короткая фаза транзиторного тиреотоксикоза, обусловленного деструкцией щитовидной железы и выходом в кровоток накопленных тиреоидных гормонов. Далее фаза тиреотоксикоза сменяется более продолжительной фазой гипотиреоза.

У большинства пациентов нарушение функции щитовидной железы возникает в первые 3 месяца лечения интерфероном, но может наступить и позже, и даже после окончания лечения интерфероном.

Тиреотоксическая фаза интерферон-индуци рованной тиреопатии обычно носит транзиторный характер и может самостоятельно купироваться через месяц или позже. Существует точка зрения, что гипотиреоидная фаза тоже транзиторная, но все-таки гипотиреоз длится более продолжительное время и может даже стать постоянным, особенно если пациент ранее страдал аутоиммунным тиреоидитом. У большинства пациентов гипотиреоз проходит спустя различные сроки (иногда продолжительные) после отмены интерферона.

Особенности лечения синдрома тиреотоксикоза у пациентов с интерферон-индуцированной тиреопатией

Предварительно следует провести дифференциальную диагностику тиреотоксической фазы

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

интерферон-индуцированной тиреопатии с диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса-Базедова) (Рекомендации Американской Тиреоидной Ассоциации и Американской Ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза, 2011). Это можно сделать с помощью сцинтиграфии щитовидной железы. Для тиреотоксической фазы цитокин-индуцированной тиреопатии характерно снижение или даже полное отсутствие накопления радиоактивного технеция, для болезни Грейвса-Базедова — значительное повышение захвата радиофармпрепарата. Кроме того, для болезни Грейвса-Базедова будут характерны высокие титры антител к рецепторам тиреотропного гормона.

Большинству пациентов в тиреотоксической фазе цитокин-индуцированной тиреопатии, учитывая преходящий характер синдрома тиреотоксикоза, тиреостатическая терапия не проводится, рекомендуются наблюдение и β-адреноблокаторы. Однако в случае очень выраженного тиреотоксикоза может встать вопрос о лечении тиреостатиками.

Если диагностирована болезнь Грейвса-Базедова (диффузный токсический зоб), проводится соответствующая тиреостатическая терапия, как это описано в главе «Лечение диффузного токсического зоба».

При развитии гипотиреоза назначается заместительная терапия препаратами тироксина (см. главу «Лечение гипотиреоза»). Учитывая тот факт, что у многих больных (согласно литературным данным даже у большинства) цитокин-индуцированный гипотиреоз постеменно проходит, через несколько месяцев можно попытаться постепенно отменять препараты тироксина.

Следует отметить, что если пациенту в силу основного заболевания крайне необходима терапия интерфероном и на фоне его применения развилась тиреопатия, то лечение интерфероном можно продолжить, учитывая, что в большинстве случаев поражение щитовидной железы заканчивается гипотиреозом, который хорошо компенсируется тироксином (преходящий тиреотоксикоз транзиторен и обычно даже не нуждается в тиреостатической терапии).

Перед началом лечения интерфероном целесообразно проверить функциональное состояние щитовидной железы (содержание в крови свободного тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона, титры антител к тиреоидной пероксидазе, рецепторам тиреотропного гормона) и сделать УЗИ щитовидной железы.

Лечение очень редких форм тиреотоксикоза

Лечение тиреотоксикоза при ТТГ (тиреотропин)-секретирующей опухоли гипофиза тиреотропиноме

Диагноз тиреотопиномы ставится на основании следующих признаков:

- высокий уровень тиреотропного гормона в крови и высокое содержание в крови свободного тироксина и трийодтиронина;
- обнаружение при МРТ головного мозга аденомы гипофиза;
- наличие симптомов тиреотоксикоза разной степени выраженности;
- отсутствие в крови антител к рецепторам тиреотропного гормона;
- отсутствие офтальмопатии.

Основной метод лечения — хирургический — удаление тиреотропиномы. При выраженной симптоматике тиреотоксикоза возможно применение тиреостатиков в предоперационном периоде, но обычно проводят перед операцией лечение β-адреноблокаторами с целью улучшения субъективного состояния пациента.

Лечение тиреотоксикоза, обусловленного Struma ovarii

Необходимо оперативное лечение.

Лечение тиреотоксикоза, обусловленного хорионкарциномой

Лечение первичной опухоли и лечение тиамазолом.

Лечение субклинического тиреотоксикоза

Субклинический тиреотоксикоз — такая форма тиреотоксикоза, которая характеризуется низким содержанием тиреотропного гормона в крови, нормальным уровнем свободного тироксина и трийодтиронина и отсутствием симптомов или незначительно выраженными проявлениями тиреотоксикоза.

Распространенность субклинического тиреотоксикоза колеблется от 0,7 до 13% в популяции, наи-

более часто субклинический тиреотоксикоз встречается у женщин, особенно пожилого возраста.

Причинами субклинического тиреотоксикоза могут быть:

- функциональная автономия щитовидной железы (узловой или многоузловой токсический зоб);
- тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита;
- лечение амиодароном (амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз);
- супрессивная терапия тироксином после радикального лечения рака щитовидной железы;
- диффузный токсический зоб.

Следует заметить, что субклиническое течение тиреотоксикоза при диффузном токсическом зобе (болезни Грейвса-Базедова) бывает очень редко. Наиболее часто субклиническое течение тиреотоксикоза среди пациентов в возрасте старше 55-60 лет наблюдается при функциональной автономии щитовидной железы.

Особенности клинической картины субклинического тиреотоксикоза:

- субъективное ощущение и внешние проявления тиреотоксикоза могут оказаться слабо выраженными, нечеткими;
- снижение минеральной плотности костной ткани, развитие остеопении, особенно у женщин в постменопаузальном периоде и, следовательно, увеличение риска развития остеопороза и переломов. Если пациентка уже страдает остеопорозом, то субклинический тиреотоксикоз способствует его прогрессированию;
- повышение риска развития фибрилляции предсердий и других нарушений сердечного ритма, систолической артериальной гипертензии, развитие гипертрофии миокарда левого желудочка; субклинический тиреотоксикоз может способствовать развитию сердечной недостаточности у пациентов, уже имеющих поражение миокарда;
- снижение мышечной силы;
- нарушение сна (чаще уменьшение его продолжительности);
- увеличение риска деменции и болезни Альцгеймера.

Основной лабораторный признак субклинического тиреотоксикоза — снижение в крови уровня тиреотропного гормона до величины <0,1 мЕД/л при нормальном содержании свободных тироксина и трийодтиронина.

Особенности лечения субклинического тиреотоксикоза. В соответствии с Рекомендациями Американской Ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза (2011) и «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом» (Москва, 2014) в лечении субклинического тиреотоксикоза необходимо учитывать степень снижения уровня тиреотропина в крови, наличие факторов риска, остеопороза, заболеваний сердечно-сосудистой системы, наличие симптомов тиреотоксикоза.

Лечение субклинического тиреотоксикоза рекомендуется при стойком снижении уровня тиреотропного гормона < 0,1 мЕД/л у всех пациентов в возрасте 65 лет и старше, у женщин в постменопаузе, не получающих заместительную гормональную терапию или бифосфонаты, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, заболеваниями сердца, остеопорозом.

При стойком снижении уровня тиретропного гормона в крови ниже границы референсного диапазона, но ≥ 0,1 мЕД/л, следует проводить лечение субклинического тиреотоксикоза у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и у пациентов с заболеваниями сердца или с симптомами тиреотоксикоза.

Целесообразно также учитывать этиологию субклинического тиреотоксикоза, и если принято решение о необходимости этиологического лечения, то следует придерживаться принципов, которые приняты для лечения манифестного тиреотоксикоза при заболеваниях, приведших к развитию этого синдрома.

Особенности лечения тиреотоксикоза при беременности

Основные сведения об особенностях функционирования щитовидной железы во время беременности

Уже с первых недель беременности наблюдаются изменения функции щитовидной железы, обусловленные действием различных факторов.

1. Включение продукции хорионического гонадотропина и стимуляция под его влиянием продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой.

Хорионический гонадотропин синтезируется плацентой. Важнейшей функцией хорионического гонадотропина является стимуляция продукции гормонов в желтом теле и плаценте.

При нормально протекающей беременности секреция хорионического гонадотропина прогрессивно увеличивается и достигает максимума

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

к 10-й неделе, затем постепенно снижается. Приблизительно к 20-й неделе снижение наиболее выражено и с 20-й недели и до конца беременности остается на одном уровне — плато.

Хорионический гонадотропин по структуре α-субъединицы сходен с тиреотропным гормоном, оказывает тиреотропин-подобные эффекты и стимулирует продукцию гормонов щитовидной железы. В результате в крови беременной женщины происходит повышение содержания тиреоидных гормонов, что в свою очередь вызывает по принципу «обратной связи» подавление продукции тиреотропного гормона и снижение его уровня в крови.

По образному выражению А. В. Древаль и Т. П. Шестаковой (2013), уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и хорионического гонадотропина (ХГ) зеркально отражают друг друга. Пик секреции ХГ и его наибольший уровень в крови наблюдаются на 10-й неделе беременности, в это же время происходит наиболее выраженное снижение уровня тиреотропного гормона в крови. Наиболее низкий уровень ТТГ может еще сохраняться и на 12-й неделе беременности, но со второго триместра уровень ТТГ начинает выравниваться.

Обычно к концу I-го триместра беременности гормональные изменения, обусловленные воздействием ХГ на щитовидную железу, нивелируются.

Следует отметить, что в норме, т.е. при нормально протекающей беременности, гормональные сдвиги, обусловленные продукцией ХГ и изменениями функции щитовидной железы, не являются чрезмерно выраженными и не вызывают клинически значимых патологических изменений.

Однако, как указывают А. В. Древаль и Т. П. Шестакова (2013), у 20% беременных уровень тиреотропного гормона в первом триместре снижается ниже нормы и при этом у 10% из них выявляется умеренно повышенный уровень свободного тироксина.

2. Увеличение продукции печенью тироксинсвязывающего глобулина под влиянием увеличения секреции эстрогенов во время беременности.

Уровень тироксинсвязывающего глобулина в крови беременных женщин к 18—20-й неделе беременности удваивается. Это объясняется стимулированием его синтеза в печени увеличенным количеством эстрогенов в организме женщины, а также существенным снижением клиренса тироксинсвязывающего глобулина в связи с повышенным его связыванием с сиаловыми кислотами.

Повышенное количество тироксинсвязывающего глобулина в крови связывает дополнительное количество свободных тиреоидных гормонов. В результате уровень свободных тиреоидных гормонов в крови снижается, это вызывает увеличение секреции тиреотропного гормона, дополнительную стимуляцию щитовидной железы и в итоге свободные фракции тироксина и трийодтиронина сохраняются на нормальном уровне. Содержание общего трийодтиронина и общего тироксина в крови остается повышенным.

3. Усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода, метаболизм тиреоидных гормонов плаценты.

Уже в ранних сроках беременности увеличивается объем почечного кровотока и клубочковой фильтрации, что приводит к увеличению выделения йода с мочой.

Наряду с этим материнский йод начинает активно использоваться фетоплацентарным комплексом (йод свободно проходит через плаценту и далее используется для синтеза тиреоидных гормонов щитовидной железой плода).

Тиреоидные гормоны беременной подвергаются метаболизму в плаценте с помощью дейодиназ и тем самым становятся дополнительным источником йода, который используется щитовидной железой плода для синтеза тиреоидных гормонов.

Указанные обстоятельства (усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода, метаболизм тиреоидных гормонов в плаценте) обусловливают дополнительную стимуляцию щитовидной железы беременной женщины.

Таким образом, во время беременности происходят определенные изменения функции щитовидной железы, она подвергается дополнительной стимуляции. Однако при нормальной обеспеченности организма беременной женщины йодом, отсутствии изначальных (до беременности) заболеваний щитовидной железы, отсутствии патологии самой беременности все вышеуказанные изменения не выходят за рамки физиологической адаптации. Эти адаптивные изменения играют огромную роль в нормальном развитии плода.

Закладка щитовидной железы плода происходит на 4—5 неделе эмбрионального развития. Примерно в это время происходит закладка центральной нервной системы. Приблизительно с 10—12-й недели щитовидная железы плода приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтирозины. В 16—17 недель происходит полная дифференцировка щитовидной железы, активное функционирование, синтез тиреоидных гормонов. Таким образом, до 16—17 недель беременности нормальное развитие плода и, в частности, его центральной нервной системы, обеспечивается тиреоидными гормонами матери. Проникновение

тиреоидных гормонов матери через плаценту в настоящее время считается доказанным.

Синдром тиреотоксикоза при беременности может быть обусловлен следующими причинами:

- диффузным токсическим зобом (у 0,1–0,2% беременных);
- гестационным транзиторным тиреотоксикозом (у 1–2% беременных во время I триместра);
- токсической аденомой;
- узловым и многоузловым токсическим зобом (очень редко).

Как правило, почти все случаи тиреотоксикоза у беременной женщины обусловлены диффузным токсическим зобом, который существовал до беременности или (реже) развился во время беременности.

Тиреотоксикоз оказывает отрицательное воздействие на плод и организм матери:

- увеличивается риск рождения мертвого плода;
- увеличивается риск преждевременных родов;
- увеличивается риск неонатальной смертности;
- возрастает риск развития преэклампсии;
- чаще рождается ребенок с дефицитом массы тела;
- увеличивается риск развития врожденных пороков развития у плода;
- существует риск развития тиреотоксического криза во время родов;
- существует риск развития сердечной недостаточности у матери (обычно при длительном существовании тиреотоксикоза до беременности и уже имевшейся ранее тиреотоксической кардиопатии).

Консервативное лечение диффузного токсического зоба при беременности

В настоящее время общепринятой является консервативная тактика лечения диффузного токсического зоба во время беременности.

Основная цель лечения — купирование симптоматики тиреотоксикоза, достижение клиники эутиреоза и поддержание уровня свободного тироксина в крови на верхней границе нормы или несколько выше нормы. Определение содержания в крови T_4 необходимо производить ежемесячно.

В настоящее время для лечения диффузного токсического зоба используются пропилтиоурацил и тиамазол (тирозол, мерказолил) в малых дозах.

В первом триместре предпочтение отдают пропилтиоурацилу, так как он в меньшей мере проникает через плаценту и у него практически отсутствует тератогенный эффект. L. Bartalena (2011) в обзоре «Тиреостатические препараты» указывает, что имеются редкие описания ранних эмбриопатий при назначении в I-м триместре беременности тиамазола, причем в описанных случаях речь шла о высоких дозах тиамазола. В то же время, как указывает автор, по мнению ряда экспертов, продолжение лечения пропилтиоурацилом по окончании первого триместра в некоторых случаях приводит к гепатотоксическим осложнениям. Учитывая вышеизложенное, наиболее рационально в I триместре проводить лечение тиреотоксикоза пропилтиоурацилом, а после окончания I-го триместра — тиамазолом (тирозолом, мерказолилом).

Эмбриотоксичность тиамазола — редкое явление и не всеми экспертами признаваемое, поэтому при отсутствии пропилтиоурацила лечение диффузного токсического зоба на всем протяжении беременности проводится препаратами тиамазола.

Рекомендуются следующие дозы препаратов:

- пропилтиоурацил — 200 мг в сутки (в 4 приема), некоторые допускают дозу 300 мг;
- тиамазол (тирозол, мерказолил) — 15–20 мг в сутки (не больше 20 мг, лучше 15 мг в сутки).

После снижения уровня свободного тироксина в крови до верхней границы нормы или чуть выше нормы дозы тиреостатиков снижают до той минимальной поддерживающей дозы, которая будет поддерживать верхний уровень нормы свободного тироксина. Для пропилтиоурацила поддерживающая доза — 25–50 мг в сутки, тирозола или мерказолила — 2,5–5 мг в сутки.

Как указывает В. В. Фадеев (2006), при чрезмерном снижении уровня свободного тироксина (до нижнего диапазона нормы или ниже нормы) тиреостатик временно отменяется под ежемесячным контролем свободного T_4 в крови и при необходимости назначается вновь.

У большинства беременных женщин в III триместре из-за физиологической иммунодепрессии во время беременности и снижения продукции антитиреоидных антител происходит «смягчение» течения тиреотоксикоза, потребность в тиреостатиках снижается и их даже отменяют (разумеется, руководствуясь уровнем свободного T_4 в крови).

При беременности не применяется схема лечения тиреостатиками «блокируй и замещай», потому что при этом требуется увеличение дозы тиреостатика.

В ходе лечения тиреостатическими препаратами беременных женщин необходимо каждые 3–4 недели оценивать функциональное состояние печени.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Если после завершения беременности для поддержания эутиреоза требуются небольшие дозы тиреостатиков (тирозол или мерказолил менее 15–20 мг в сутки, пропилтиоурацил менее 100 мг в сутки), женщина может продолжать грудное вскармливание ребенка. Если для сохранения эутиреоза требуются дозы тиреостатиков больше указанных, грудное вскармливание ребенка следует прекратить. Это обусловлено тем, что антитиреоидные препараты проникают в грудное молоко, и дозы тиреостатиков выше рекомендованных могут оказать негативное влияние на щитовидную железу ребенка.

Хирургическое лечение диффузного токсического зоба при беременности

В рекомендациях эндокринологического общества США (2012) приводятся следующие показания к хирургическому лечению диффузного токсического зоба при беременности:

- тяжелые побочные реакции на тиреостатические препараты;
- необходимость назначения больших доз тиреостатиков для компенсации тиреотоксикоза;
- ситуация, когда пациентка настойчиво не выполняет рекомендации по приему тиреостатиков, отказывается от них, и у нее сохраняется выраженный тиреотоксикоз.

Оптимальным сроком для хирургического лечения диффузного токсического зоба при беременности является второй триместр.

Обычно хирургическое лечение заключается в тиреоидэктомии и сразу после операции назначается заместительная терапия левотироксином в полной дозе 2,0–2,3 мкг/кг/сут.

Лечение радиоактивным йодом диффузного токсического зоба противопоказано как во время беременности, так и в последующем в течение всего периода грудного вскармливания ребенка.

Лечение гестационного тиреотоксикоза

Гестационный гипертиреоз (тиреотоксикоз) — это преходящий тиреотоксикоз, который развивается у беременных женщин, не страдавших до беременности патологическими изменениями щитовидной железы.

Основными патогенетическими факторами гестационного тиреотоксикоза является увеличенная продукция хорионического гонадотропина, что приводит к увеличению синтеза тиреоидных гормонов щитовидной железой.

В основе высокой продукции хорионического гонадотропина лежат следующие факторы:

- транзиторная суперэкспрессия гена, кодирующего β-субъединицу хорионического гонадотропина, что ведет к его гиперпродукции и далее к стимуляции щитовидной железы;
- увеличение степени гликозилирования молекулы хорионического гонадотропина, вследствие чего замедляется его выведение из циркуляции и, следовательно, он более продолжительно стимулирует щитовидную железу;
- увеличение массы синтициальных клеток трофобласта, что способствует гиперпродукции хорионического гонадотропина.

Как видно, механизмы развития гестационного тиреотоксикоза по сути соответствуют изменениям, наблюдающимся при нормальной беременности, но только эти изменения более выражены и сопровождаются симптоматикой преходящего тиреотоксикоза.

Гестационный тиреотоксикоз развивается у 1–2% беременных. При этом наблюдается обычно легкая симптоматика гипертиреоза: общая слабость, потливость, раздражительность, отсутствие прибавки веса, иногда бывает сочетание со рвотой беременных.

Гестационный тиреотоксикоз развивается в I-м триместре и обычно во II-м триместре беременности симптоматика его уменьшается и самостоятельно проходит.

Диагностическими критериями гестационного тиреотоксикоза можно считать следующие:

- наличие легких признаков тиреотоксикоза;
- появление симптоматики в I-м триместре, ослабление ее по мере прогрессирования беременности, исчезновение во II-м триместре;
- отсутствие в анамнезе патологии щитовидной железы до беременности (прежде всего отсутствие указаний на диффузный токсический зоб до беременности);
- снижение содержания в крови тиреотропного гормона до уровня обычно не ниже 0,1–0,4 мЕд/л;
- умеренное повышение содержания в крови свободного тироксина, постепенная нормализация уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина во II-м или начале III триместра;
- отсутствует офтальмопатия;
- в крови нет антител к рецепторам тиреотропного гормона.

Кардинальными признаками, отличающими гестационный тиреотоксикоз от диффузного токсического зоба, являются:

- нетяжелая и транзиторная симптоматика тиреотоксикоза;

- отсутствие в анамнезе диффузного токсического зоба (до беременности);
- отсутствие офтальмопатии и антител к рецепторам тиреотропного гормона.

У большинства пациенток с транзиторным гестационным тиреотоксикозом лечение заключается в назначении непродолжительного курса β-адреноблокаторов.

При выраженном повышении уровня свободного тироксина в крови и снижении тиреотропного гормона <0,1 мЕд/л в сочетании с выраженной симптоматикой тиреотоксикоза может понадобиться лечения тиреостатиками (обычно непродолжительное).

Особенности лечения внутриутробного тиреотоксикоза

Внутриутробный тиреотоксикоз (т.е. тиреотоксикоз плода) развивается достаточно редко и обычно после 24—25-й недели беременности. Механизм развития внутриутробного тиреотоксикоза заключается в том, что зрелая (уже функционирующая) щитовидная железа плода стимулируется большим количеством тиреостимулирующих иммуноглобулинов (антител к рецепторам тиреотропного гормона) матери, которые проходят через плацентарный барьер. Это возможно как у беременных, страдающих тиреотоксикозом на фоне данной беременности, так и у беременных с ранее излеченным синдромом тиреотоксикоза (излечение синдрома тиреотоксикоза тиреостатиками или радиоактивным йодом, или субтотальной резекцией щитовидной железы не устраняет окончательно субстрат — антиген, к которому могут продолжать продуцироваться антитела).

Распознать внутриутробный тиреотоксикоз можно на основании следующих признаков:

- увеличение щитовидной железы у плода (по данным УЗИ);
- частота сердцебиений плода постоянно > 160 в 1 минуту;
- задержка роста плода;
- повышение активности плода;
- уровень тиреотропного гормона в амниотической жидкости снижен, уровни свободного тироксина и трийодтиронина — повышены.

Лечение внутриутробного тиреотоксикоза проводится назначением тиреостатических препаратов матери, дозировки могут быть несколько увеличены по сравнению с теми, которые применяются для лечения диффузного токсического зоба при беременности.

Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Дедов (2003) рекомендуют пропилтиоурацил в дозе 200—400 мг или тиамазол в дозе 20 мг в сутки. Лечение антитиреоидными препаратами проводится под контролем числа сердцебиений плода.

В связи с тем, что в развитии внутриутробного тиреотоксикоза ведущую роль играют антитела к рецептору тиреотропного гормона матери, целесообразно проводить их определение в крови беременной женщины на 22-й неделе беременности в следующих ситуациях (Рекомендации эндокринологического общества США, 2012):

- болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) с тиреотоксикозом во время беременности;
- болезнь Грейвса в анамнезе, по поводу которой до наступления беременности была предпринята тиреоидэктомия или лечение радиоактивным йодом;
- анамнез неонатального тиреотоксикоза при предшествовавших родах;
- повышение уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона в прошлом.

При обнаружении в крови беременной женщины антител к рецепторам тиреотропного гормона риск внутриутробного или неонатального тиреотоксикоза возрастает.

Далее в «Рекомендациях эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности» (2012) указывается:

- у женщин, у которых определяется 2—3-кратное повышение уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона, а также, если женщина получает тиреостатики, необходим мониторинг уровня свободного T_4, а также УЗИ плода на 18—22-й неделе, а в дальнейшем каждые 4—6 недель или при появлении клинических показаний;
- при выявлении тиреотоксикоза у плода женщине необходимо назначение пропилтиоурацила или тиамазола при условии частого клинического и гормонального исследования, а также динамического УЗИ.

Лечение неонатального тиреотоксикоза

Неонатальный тиреотоксикоз — это тиреотоксикоз, развивающийся у новорожденного).

Он обусловлен трансплацентарным переносом тиреостимулирующих иммуноглобулинов (антител к рецепторам тиреотропного гормона) от матери.

Распознается неонатальный тиреотоксикоз на основании следующих симптомов:

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- тахикардия;
- повышенная возбудимость;
- увеличение щитовидной железы (не всегда);
- желтуха (вследствие токсического поражения печени, наблюдается не всегда);
- задержка роста;
- преждевременный краниостеноз;
- увеличение костного возраста;
- увеличение содержания в крови свободного тироксина и трийодтиронина, снижение — тиреотропного гормона.

Лечение неонатального тиреотоксикоза проводится тиреостатиками:

- тирозол или мерказолил назначаются в дозе 0,5—1 мг/кг массы тела в день или
- пропилтиоурацил 5—10 мг/кг массы тела в сутки.

Целесообразно определять уровень свободного тироксина и тиреотропного гормона в пуповинной крови всех новорожденных от женщин с диффузным токсическим зобом.

94 Лечение тиреотоксического криза

Тиреотоксический криз — неотложное состояние, возникающее у пациентов с тяжелыми формами тиреотоксикоза различной этиологии, обусловленное резким повышением в крови содержания тиреоидных гормонов, проявляющееся резчайшим обострением всех симптомов тиреотоксикоза и создающее угрозу для жизни пациента.

Большей частью тиреотоксический криз развивается у пациентов с диффузным или диффузно-узловым токсическим зобом.

Основные причины тиреотоксического криза:

- интеркуррентные инфекционно-воспалительные процессы любой локализации (пневмонии, ангины и др.);
- тяжелая психическая травма, психоэмоциональная стрессовая ситуация;
- значительное физическое перенапряжение;
- инфаркт миокарда;
- любые оперативные вмешательства;
- беременность и роды;
- длительное отсутствие антитиреоидного лечения пациентов с тиреотоксикозом;
- лечение ^{131}I, субтотальная резекция щитовидной железы или тотальная тиреоидэктомия у пациента токсическим зобом без предварительного достижения эутиреоза;
- чрезмерная пальпация щитовидной железы, особенно значительно увеличенной;
- необоснованная внезапная отмена антитиреоидных препаратов в ходе лечения тиреотоксикоза.

Основные патогенетические факторы тиреотоксического криза:

- внезапное высвобождение и поступление в кровь в большом количестве тиреоидных гормонов тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3);
- резкое уменьшение связывания тиреоидных гормонов с белками, увеличение содержания в крови активных (свободных) фракций Т3 и Т4;
- значительное увеличение чувствительности сердечно-сосудистой и других систем организма к катехоламинам;
- резкое повышение скорости обмена глюкокортикоидных гормонов, усиление их распада и выведения, что приводит к значительному повышению потребности в глюкокортикоидах в условиях тиреотоксического криза и к развитию надпочечниковой недостаточности;
- активация калликреин-кининовой системы, что способствует развитию артериальной гипотензии и коллапса, нарушениям микроциркуляции;
- выраженная активация симпатоадреналовой системы под влиянием избытка тиреоидных гормонов и значительное увеличение чувствительности сердечно-сосудистой и других систем к катехоламинам.

Наиболее значимыми патогенетическими факторами являются избыток в крови тиреоидных гормонов и надпочечниковая недостаточность. Избыток тиреоидных гормонов оказывает токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему (повышает потребность миокарда в кислороде, обусловливает развитие аритмий сердца, сердечной недостаточности), печень (развивается токсический гепатит, часто с желтухой). центральную нервную систему.

Основные клинические и лабораторные проявления тиреотоксического криза:

- сознание пациента сохранено; при развитии комы — утрачено;
- резкое возбуждение вплоть до психоза с бредом и галлюцинациями, незадолго до комы — прострация, адинамия, резчайшая мышечная слабость;
- лицо резко гиперемировано («пылающее»); возможна желтуха в связи с выраженным токсическим поражением печени (тиреотоксическая гепатопатия);
- выраженный блеск глаз, экзофтальм, крайне редкое мигание;
- профузная потливость, в дальнейшем сухость кожи вследствие выраженного обезвоживания;
- кожа горячая, влажная, температура тела высокая (> 38 °С, может достигать 41−42 °С); у пожилых пациентов повышение температуры тела может быть менее выраженным;
- тошнота, неукротимая рвота;
- язык и губы сухие, потрескавшиеся;
- профузный понос, в некоторых случаях — боли в животе разлитого характера; часто гепатомегалия;
- пульс частый, аритмичный, слабого наполнения; тахикардия (до 150−200 в минуту), очень часто развивается фибрилляция предсердий и другие аритмии, систолический шум в области верхушки сердца;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- вначале определяется высокое систолическое АД и значительное снижение диастолического АД, при далеко зашедшем тиреотоксическом кризе систолическое АД также резко снижается, возможно развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности;
- при прогрессировании тиреотоксического криза развивается тиреотоксическая кома, характеризующаяся полной потерей сознания, коллапсом, резко выраженным усугублением вышеизложенной симптоматики;
- общий анализ крови: лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ;
- биохимический анализ крови: гипопротеинемия, гипербилирубинемия, увеличение уровня аминотрансфераз и гаммаглютамилтранспептидазы, гипохолестеринемия, гипопротромбинемия, умеренная гипергликемия (даже при отсутствии сахарного диабета), умеренная гиперкальциемия (обусловлена повышенной костной резорбцией под влиянием избытка тиреоидных гормонов);
- уровни свободного Т4 и Т3 в крови резко увеличены, содержание кортизола резко снижено;

Лечебная программа

Пациента с тиреотоксическим кризом следует немедленно госпитализировать в отделение интенсивной терапии и реанимации. Его следует подключить к кардиомонитору, для того чтобы постоянно иметь информацию о частоте пульса и дыхания, величине артериального давления. Необходимо постоянно регистрировать ЭКГ, произвести катетеризацию подключичной вены и мочевого пузыря, определить содержание в крови калия, натрия, глюкозы, билирубина, аминотрансфераз.

Основные направления лечения при тиреотоксическом кризе:

- снижение содержания в крови тиреоидных гормонов;
- купирование надпочечниковой недостаточности;
- борьба с дегидратацией, интоксикацией, электролитными нарушениями;
- купирование гиперактивности симпатической нервной системы,
- нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы;
- купирование нервного и психомоторного возбуждения;
- борьба с гипертермией
- ингибирование чрезмерной активности калликреин-кининовой системы;
- эфферентная терапия.

Снижение содержания в крови тиреоидных гормонов

При тиреотоксическом кризе необходимо быстро подавить чрезмерное образование тиреоидных гормонов в щитовидной железе и снизить их содержание в крови. С этой целью применяются тиреостатики (они блокируют синтез новых тиреоидных гормонов) и препараты йода (они блокируют поступление в кровь синтезированных ранее и хранящихся в фолликулах тиреоидных гормонов).

Методики применения тиреостатиков при тиреотоксическом кризе

К тиреостатическим препаратам относятся *тиамазол* (тирозол, мерказолил, метизол) и *пропилтиоурацил* (пропицил). Эти препараты блокируют все этапы синтеза тиреоидных гормонов, в том числе ключевой фермент их синтеза — тиреоидную пероксидазу. Пропилтиоурацил в отличие от тиамазола дополнительно также оказывает периферическое действие, уменьшая конверсию тироксина в трийодтиронини.

В Национальном руководстве России «Эндокринология» (2012) рекомендуется применять тиреостатик тиамазол по 20 мг внутрь каждые 4 часа (суточная доза 120 мг) или пропилтиоурацил по 200—250 мг каждые 4 часа (суточная доза 1200—1500 мг).

В руководстве « Эндокринология» под редакцией В. В. Потемкина (2013) рекомендуется применять тиреостатики следующим образом:

- пропилтиоурацил назначают внутрь или через желудочный зонд в начальной дозе 600—1200 мг, затем по 150—200 мг каждые 4 часа или по 300 мг каждые 6 часов (максимальная суточная доза 1500 мг); через 24 часа суточную дозу уменьшают до 100—200 мг каждые 8 часов;
- тиамазол рекомендуется в отсутствие пропилтиоурацила, также назначается внутрь через желудочный зонд в измельченном виде в начальной дозе 60 мг, а затем по 30 мг каждые 6—8 часов или по 20 мг каждые 4 часа (максимальная суточная доза — 60 мг каждые 4 часа), на 2-е сутки — по 10—20 мг каждые 8 часов.

В клинических рекомендациях Медицинской Ассоциации Нидерландов по внутренним болезням (2008) предписывается применять пропилтиоурацил по 200—250 мг каждые 4 часа или тиамазол по 30 мг каждые 6 часов.

Дозы тиреостатических препаратов после улучшения состояния пациентов постепенно (в течение 5—7 дней) снижают до среднетерапевтических доз (тиамазол — до 30—40 мг в сутки,

пропилтиоурацил — до 300—400 мг в сутки). В последующем при достижении эутиреоза (обычно через 3—4 недели) постепенно переходят на поддерживающие дозы (тиамазол — 10 мг в сутки, пропилтиоурацил — до 100 мг в сутки.

За рубежом существуют формы тиамазола для внутривенного введения.

Для того, чтобы ингибировать протеолиз коллоида в фолликулах щитовидной железы и предупредить выход в кровь синтезированных ранее тиреоидных гормонов, приблизительно через 1—2 часа после первого введения тиамазола назначаются препараты неорганического йода. Если применить препараты йода до назначения тиреостатиков, происходит накопление йода в щитовидной железе, что после снижения дозы тиреостатиков приведет к усилению синтеза тиреоидных гормонов.

Методика применения препаратов йода

1. **Внутривенно:** 10% раствор натрия йодида по 10 мл каждые 8 часов или 1% раствор Люголя 10 мл в 500—800 мл 5% раствора глюкозы. В растворе Люголя для внутривенного введения следует заменить калия йодид на натрия йодид во избежание токсического влияния калия на сердце и его возможной остановки во время внтуривенного введения. Пропись раствора Люголя для внутривенного введения: Jodi puri 0,2, Natrii jodidi 0,4, Aquae destillate 20,0. Следует отметить, что в настоящее время раствор Люголя для внутривенного введения применяется очень редко
2. Можно принимать **внутрь насыщенный раствор калия йодида** (750 мг калия йодида в 1 мл) по 5 капель каждые 8 часов (Semenkovich, 1992).

Если больной не может глотать, введение производится через зонд.

3. Можно применять **внутрь обычный раствор Люголя** по 8—10 капель 3-4 раза в сутки.

Препараты йода отменяются после стабилизации состояния пациента через 24—48 часов.

Купирование надпочечниковой недостаточности

Глюкокортикоидная недостаточность всегда развивается при тиреотоксическом кризе. Поэтому всегда следует применять глюкокортикоидные препараты. Как указывают И. И. Дедов и Г. А. Мельниченко (2000), внутривенное введение глюкокортикоидов является первым этапом выведения пациента из тиреотоксического криза.

Методика применения глюкокортикостероидов:

- гидрокортизона гемисукцинат (солукортэф) — водорастворимый гидрокортизон вводится внутривенно в суточной дозе 400—800 мг, эта доза распределяется на 4—6 инъекций, так как длительность действия препарата составляет 3—4 часа. Гидрокортизон обладает не только глюкокортикоидным, но и минералокортикоидным эффектами и поэтому лучше стабилизирует артериальное давление;
- при отсутствии водорастворимых препаратов гидрокортизона можно применить преднизолон внутривенно в суточной дозе 200—360 мг (60—90 мг 3—4 раза в день или дексаметазон (дексазон) внутривенно по 2 мг 2—4 раза в сутки (суточная доза 4—8 мг).

При внутривенном струйном введении длительность действия преднизолона и дексаметазона составляет 3—4 часа, для увеличения длительности можно использовать внутривенное капельное введение препаратов.

Глюкокортикостероиды оказывают заместительное действие, устраняют глюкокортикоидную недостаточность, стабилизируют АД, уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин и выход в кровь тиреоидных гормонов из щитовидной железы.

Критерием эффективности лечения глюкокортикостероидами является стабилизация артериального давления. После улучшения состояния пациента, при благоприятном течении заболевания доза глюкокортикостероидов постепенно уменьшается до полной отмены в течение 3—4 дней.

Борьба с дегидратацией, интоксикацией, электролитными нарушениями

Производится внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида в количестве 3—4 л под контролем ЦВД и суточного диуреза.

При выраженной рвоте, диарее следует проверить содержание в крови натрия, калия, хлоридов. При развитии электролитных нарушений производится их коррекция: при гипохлоремии вводится 30—40 мл 10% раствора натрия хлорида, при гипокалиемии — 50 мл 4% раствора калия хлорида в 500 мл 5% раствора глюкозы, при гипокальциемии — 10—20 мл 10% раствора хлорида или глюконата кальция.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Купирование гиперактивности симпатической нервной системы.

Важнейшей группой лекарственных препаратов, купирующих гиперактивность симпатической нервной системы, являются β-адреноблокаторы. Эти препараты уменьшают гиперсимпатикотонию, понижают потребность миокарда в кислороде, проявляют антиаритмический эффект, снижают высокое систолическое артериальное давление. Кроме того, β-адреноблокаторы защищают миокард от токсического действия тиреоидных гормонов и уменьшают проявления тиреотоксического криза, угнетая продукцию тиреоидных гормонов и блокируя конверсию тироксина в трийодтиронин в периферических тканях.

Рекомендуется внутривенное введение анаприлина каждые 4 часа по 1—2 мг (1—2 мл 0,1% раствора) после предварительного разведения в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Введение анаприлина производится под контролем АД (возможно значительное его снижение) и ЧСС. В последующем возможен прием β-блокаторов внутрь (например, бисопролол (конкор) 5—10 мг 1 раз в день; метопролол-ретард 100—200 мг 1 раз в день).

Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы

1. При развитии **острой левожелудочковой недостаточности** с выраженной одышкой (сердечная астма), отеком легких, выраженной артериальной гипотензией и сохраненным синусовым ритмом рекомендуются следующие мероприятия:

- ингаляции увлажненного кислорода при гипоксемии (при сатурации 0_2 < 90 %), а при развитии отека легких — ингаляции кислорода, пропущенного через спирт (с целью пеногашения);
- фуросемид 20—40 мг внутривенно, но при выраженном отеке легких — 60 мг;
- при выраженной одышке (сердечная астма) и чувстве страха внутривенно вводят морфин (1 мл 1% раствора морфина разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят вначале 5 мл полученного раствора, т. е. 5 мг морфина, при необходимости можно дополнительно ввести еще 2—3 мл, т. е. 2—3 мг морфина, через 5—10 минут); необходимо помнить о возможном угнетении дыхания под влиянием морфина (в этом случае следует ввести внутривенно антидот морфина налоксон или налорфин);
- при резком снижении АД внутривенно капельно вводится допамин (допмин), он стимулирует α_1-адренорецепторы миокарда, повышает его сократительную функцию и АД) — 5 мл 4% раствора допмина (200 мг) растворяют в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, в результате 1 мг (1000 мкг) допмина содержится в 1 мл (1 капля полученного раствора содержит 50 мкг допмина) и вводят внутривенно капельно со скоростью 5—10 мкг/кг/мин;
- при отсутствии выраженной гипотензии при острой левожелудочковой недостаточности вводится внутривенно капельно нитроглицерин (5 мл 1% раствора или 50 мл 0,1% раствора разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида, 1 капля раствора содержит 5 мкг нитроглицерина) и вводят вначале со скоростью 5—10 мкг/мин, затем постепенно увеличивают дозу на 20 мкг/мин каждые 5—10 минут до 50—100 мкг/мин.

Сердечные гликозиды в программу лечения пациентов с тиреотоксическим кризом и острой левожелудочковой недостаточностью не включаются в связи с возможной угрозой повышения возбудимости миокарда. Однако если острая левожелудочковая недостаточность сопровождается пароксизмом фибрилляции предсердий, возможно введение дигоксина внутривенно капельно: 1—2 мл 0,025% раствора на 300 мл изотонического раствора натрия хлорида (в течение 30—40 минут).

2. Купирование впервые возникшей во время тиреотоксического криза **фибрилляции предсердий**:

- при отсутствии сердечной недостаточности можно применить пропафенон (ритмонорм, пропанорм). Выпускается в ампулах по 20 мл (70 мг препарата) и в таблетках по 150 мг и 300 мг. Для купирования пароксизма фибрилляции предсердий пропафенон вводится внутривенно в дозе 1,5 —2,0 мг/кг за 10 минут (т. е. 25—30 мл препарата в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида). Восстановление синусового ритма на фоне комплексной антитиреоидной терапии происходит через 30—45 минут после введения. Эффективным может быть однократный прием пропафенона внутрь в дозе 600 мг (4 таблетки по 150 мг).
- Для купирования пароксизма фибрилляции предсердий можно воспользоваться препаратом этацизин, который назначается внутрь в дозе 50—100 мг (при ширине комплекса QRS менее 120 мс). При отсутствии эффекта и расширения комплекса QRS через каждые 6 часов назначают повторный приём по 50 мг (А. В. Недоступ, О. В. Благова, 2011). При однократном приёме

Таблица 94.1. Схема лечения тиреотоксического криза (В. С. Лукьянчиков, с изм., 2001)

Базовая терапия	Синдромная терапия	Мониторинг
	В первые 30 мин	
Пропилтиоурацил 600–800 мг или мерказолил (тирозол, тиамазол) 40–50 мг внутрь или в желудок через зонд; анаприлин (обзидан) 10 мг в/в, медленно (10 мл 0,1 % р-ра в 10 мл физ. р-ра)	В случае психомоторного возбуждения в/в 2–3 мл дроперидола под контролем АД	Контроль гемодинамики; ЭКГ
	В течение первого часа	
В/в инфузия: 200 мг гидрокортизона гемисукцината (солукортэф) + 500 мг 5 % раствора глюкозы; при мерцательной аритмии: дигоксин 0,025 % 2 мл + 10 % р-р глюкозы 10 мл или пропафенон (ритмонорм) 20 мл (70 мг) в 20 мл физ. р-ра в/в медленно в течение 10 мин.	Охлаждение (вентилятор, влажные холодные обтирания, пузыри со льдом, обтирания эфирно-спиртовой смесью); кислородотерапия; антигистаминные; антибиотики (если криз спровоцирован инфекционно-воспалительным процессом)	Мониторинг ЭКГ, ЦВД, ДЛА; анализы крови и мочи; анализ крови на св. Т3 и св. Т4
	В течение первых суток	
Через 1 ч после пропилтиоурацила или мерказолила (тирозола) — в/в натрия йодид 10 % по 10 мл каждые 8 ч; гидрокортизон (солукортэф) 100–200 мг в/в каждые 6–8 ч; пропилтиоурацил 200 мг или мерказолил (тирозол) 40 мг каждые 6 ч внутрь или через зонд; анаприлин (обзидан) 10 мг в/в медленно (10 мл 0,1 % р-ра в 10 мл физ. р-ра) каждые 6 ч; контрикал (трасилол) 40 000 ЕД в 500 мл физ. р-раз 1 раз в течение 2 дней	В/в инфузия изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы 3–5 л за сутки; продолжать охлаждение, кислородотерапию; антигистаминные; парентеральное и зондовое питание	Продолжать мониторинг ЭКГ, ЦВД, ДЛА; повторять анализы каждые 4–6 ч. По показаниям проводить рентгенологическое исследование легких, сонографию и другие исследования

50—100 мг этацизина купирование пароксизма фибрилляции предсердий происходит через 40—300 минут.

Купирование нервного и психомоторного возбуждения

С целью купирования выраженного беспокойства, нервного и психомоторного возбуждения применяют следующие препараты:

- внутривенное введение 1—2 мл седуксена (реланиума) — транквилизатора из группы бензодиазепинов, *или*
- внутривенное введение 1—2 мл 0,25% раствора дроперидола (нейролептик из группы бутирофенонов), *или*
- внутримышечное ведение 1—3 мл 2,5% раствора левопромазина (тизерцина) — нейролептика из группы алифатических фенотиазинов, *или*
- внутримышечное введение 1 мл 0,5% раствора галоперидола (нейролептик из группы бутирофенонов).

Следует помнить, что указанные препараты могут вызвать снижение АД, а при внутривенном их введении велик риск угнетения дыхания.

Борьба с гипертермией

При тяжелом течении тиреотоксического криза может развиться выраженная гипертермия, представляющая большую опасность для организма больного. С целью снижения температуры тела можно рекомендовать следующие мероприятия:

- прием парацетамола внутрь;
- внутримышечные инъекции метамизола (анальгина) 1—2 мл 50% раствора;
- внутримышечные инъекции 1—2 мл 1% раствора димедрола или 1 мл пипольфена (эти антигистаминные препараты успокаивают пациента и способствуют снижению температуры тела);
- охлаждение пациента (влажные холодные обтирания или обтирания эфирно-спиртовой смесью, охлаждение вентилятором).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Не рекомендуется применять в качестве жаропонижающих средств салицилаты и ацетилсалициловую кислоту (аспирин), так как они конкурируют с тироксином и трийодтиронином за связь с тироксинсвязывающими белками и повышают уровень свободного тироксина и трийодтиронина в крови.

Ингибирование чрезмерной активности калликреин-кининовой системы

При тиреотоксическом кризе отмечается высокая активность калликреин-кининовой системы и подавление ее чрезмерной активности позволяет быстрее купировать явления коллапса и значительно уменьшить тяжесть клинических проявлений криза.

Рекомендуется внутривенное капельное вливание ингибиторов протеолитических ферментов, например, 40000 ЕД трасилола (контрикала) в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 2 дней. Однако не все эндокринологи считают этот вид терапии тиреотоксического криза обязательным.

Эфферентная терапия

При неэффективности проводимой терапии, наличии противопоказаний к назначению больших доз тиреостатиков и β-блокаторов или их непереносимости необходимо провести форсированное удаление из крови избытка тиреоидных гормонов. С этой целью производятся плазмаферез и гемосорбция. С помощью этих методов из организма быстро выводятся большие количества тиреоидных гормонов и тиреостимулирующих иммуноглобулинов, циркулирующих в крови. Эти методы оказывают также иммуномодулирующее действие.

Средняя продолжительность тиреотоксического криза — 3–4 суток, однако интенсивную терапию следует проводить значительно дольше (до 7–10 суток) до полного устранения всех клинических проявлений и нормализации уровня тиреоидных гормонов, период полувыведения которых около 4 суток.

Если консервативная терапия тиреотоксического криза не приводит к улучшению состояния пациента в течение 24 часов, следует подумать о том, что понадобится срочная жизнеспасающая тиреоидэктомия. Она купирует резистентный к медикаментозной терапии тиреотоксический криз. После операции тиреостатики и β-адреноблокаторы удается быстро отменить, дозу глюкокортикостероидов снижают постепенно и затем отменяют.

Схема лечения тиреотоксического криза представлена в табл. 94.1.

95 Лечение синдрома гипотиреоза

Гипотиреоз — гетерогенный клинический синдром, обусловленный снижением уровня в крови тиреоидных гормонов или полным их отсутствием, или резистентностью тканей к тиреоидным гормонам.

Заболеваемость гипотиреозом колеблется от 0,6 до 3,5 на 1000 населения в год и увеличивается с увеличением возраста. Женщины болеют гипотиреозом в 6 раз чаще по сравнению с мужчинами.

Распространенность манифестного гипотиреоза составляет 0,2-2% в популяции, субклинического — 7-10% среди женщин, 2-3% среди мужчин.

Этиология гипотиреоза

В зависимости от этиологии различают гипотиреоз первичный, центральный (гипоталамо-гипофизарный) и периферический.

1. **Первичный гипотиреоз** — это форма гипотиреоза, обусловленная недостаточным количеством функционирующей ткани щитовидной железы или нарушением синтеза тиреоидных гормонов.
 1.1. Повреждение или снижение функции щитовидной железы:
 - аутоиммунный тиреоидит;
 - тиреоидэктомия;
 - лечение радиоактивным йодом;
 - подострый и послеродовый тиреоидит (преходящий гипотиреоз);
 - анегезия и дисгинезия щитовидной железы.

 1.2. Нарушение синтеза тиреоидных гормонов:
 - врожденные дефекты синтеза;
 - тяжелый дефицит и избыток йода;
 - медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатики, амиодарон, препараты лития, перхлорат калия, цитокининдуцированный гипотиреоз при лечении α-интерфероном, интерлейкином-2 и др.).

 На первичный гипотиреоз приходится около 95 % всех случаев гипотиреоза.
2. **Центральный гипотиреоз** — это форма гипотиреоза, обусловленная дефицитом тиреотропного гормона (вторичный гипотиреоз) или дефицитом тиреолиберина (тиреотропин-рилизинг-гормона) — третичный гипотиреоз. В практической работе бывает достаточно сложно различить вторичный и третичный гипотиреоз, поэтому из практических соображений обычно пользуются термином центральный гипотиреоз.

 Причины центрального гипотиреоза многообразны:

 2.1. Разрушение или недостаток функционирующей ткани гипофиза и/или гипоталамуса и недостаточная секреция тиреотропина и/или тиреолиберина:
 - опухоли гипоталамо-гипофизарной области;
 - травматические или лучевые повреждения гипоталамо-гипофизарной зоны;
 - хирургические операции в области гипоталамо-гипофизарной зоны (в частности, удаление опухоли);
 - ишемический или геморрагический некроз гипофиза;
 - хронический лимфоцитарный (аутоиммунный) гипофизит;
 - инфекционные процессы (абсцесс, туберкулез, сифилис, токсоплазмоз);
 - инфильтративные процессы в области гипоталамо-гипофизарной зоны (саркоидоз, гистиоцитоз и др.);
 - врожденные аномалии (гипоплазия гипофиза и др.).

 2.2. Нарушение синтеза тиреотропного гормона и/или тиреолиберина:
 - мутации генов, кодирующих синтез рецептора тиреолиберина, β-субъединицы тиреотропного гормона, гена Pit 1 (Pituitari-specific transcription factor 1);
 - влияние некоторых лекарственных препаратов (допамин, глюкокортикоиды, октреотид, бромэргокриптин-парладел и др.).
3. **Периферический гипотиреоз** — форма гипотиреоза, обусловленная периферической резистентностью тканей к тиреоидным гормонам вследствие мутации их специфических рецепторов в тканях. Возможны также и пострецепторные дефекты в действии тиреоидных гормонов, что может также обусловить резистентность тканей к тиреоидным гормонам.

Лечение первичного гипотиреоза

Практическому врачу наиболее часто приходится заниматься лечением первичного гипотиреоза, возникшего вследствие длительно существующего аутоиммунного тиреоидита (спонтанно развившийся гипотиреоз большей частью является исходом аутоиммунного тиреоидита), тиреоидэктомии, радиойодтерапии.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Первичный гипотиреоз классифицируется по степени тяжести, что следует учитывать при его лечении.

Степени тяжести первичного гипотиреоза:

- *субклинический*: содержание в крови тиреотропного гормона повышено, уровень свободного тироксина Т4 в норме; характеризуется бессимптомным течением или только неспецифическими симптомами;
- *манифестный* — содержание в крови тиреотропного гормона повышено, уровень свободного тироксина снижен; имеется четкая клиническая симптоматика гипотиреоза, однако может быть и неяркая (слабо выраженная) клиническая картина гипотиреоза;
- *осложненный* — содержание в крови тиреотропного гормона повышено, уровень свободного тироксина снижен; имеется развернутая клиническая картина гипотиреоза с тяжелыми осложнениями — полисерозитом, сердечной недостаточностью, резким снижением интеллекта, возможно развитие гипотиреоидной комы.

Основная цель лечения — достижение и поддержание в течение всей жизни пациента эутиреоидного состояния, то есть устранение клинических симптомов гипотиреоза и сохранение уровня тиреотропного гормона в крови в пределах границ референсных значений (0,4—4,0 мМЕ/л). В национальном руководстве «Эндокринология» Российской Ассоциации эндокринологов (2012) цель заместительной терапии первичного гипотиреоза обозначена как поддержание уровня тиреотропного гормона в крови в пределах 0,5—1,5 мМЕ/л. Достижение и поддержание в течение всей жизни эутиреоза осуществляется пожизненной заместительной терапией препаратами тиреоидных гормонов.

Кроме того, проводится лечение сопутствующих заболеваний.

Заместительная терапия первичного гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны влияют на функционирование практически всех органов и систем. Они участвуют в регуляции энергетического, белкового, жирового, углеводного обмена, деятельности сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной, центральной нервной системы, регулируют рост и половое развитие.

Щитовидная железа в норме вырабатывает 80—100 мкг тироксина (Т4), 5—10 мкг трийодтиронина (Т3) и еще около 16—24 мкг Т3 образуется из Т4 путем периферической конверсии под влиянием ферментов дейодиназ.

В крови циркулируют свободные и связанные с белками фракции тиреоидных гормонов. Биологически активными являются свободные фракции. Они составляют для тироксина 0,03 %, для трийодтиронина 0,3 % от общего содержания в крови каждого гормона соответственно. Все эффекты тиреоидных гормонов обусловлены их свободными фракциями.

Следует отметить, что трийодтиронин в 3—5 раз активнее тироксина и действие его начинается быстрее.

В настоящее время имеются следующие препараты гормонов щитовидной железы:

— **препараты левотироксина натрия**:
- *L-тироксин* в таблетках по 25, 50, 75, 100, 150 мкг;
- *левотироксин натрия* — таблетки по 50, 100, 150 мкг;
- *эутирокс* — таблетки по 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150 мкг;

— **препараты лиотиронина:**
- *трийодтиронин* в таблетках по 50 мкг;

— **комбинированные препараты левотироксина и лиотиронина:**
- *тиреотом* — таблетки, содержащие левотироксина натрия 40 мкг и лиотиронина 10 мкг.

Истинным исходно активным гормоном является трийодтиронин, только он проявляет свои эффекты на клеточном уровне. Трийодтиронин достигает клеток-мишеней и далее транспортируется внутрь клетки с помощью транспортеров МСТ-8 (монокарбоксильный транспортер) и ОАТР (органический анион-транспортный полипептид 1С1 (Visser W. E. и соавт., 2011). Далее трийодтиронин проникает в ядро клетки и взаимодействует со специфическими ядерными рецепторами к трийодтиронину TR-2 или TR-β. Взаимодействие осуществляется с одним из этих рецепторов, которые по-разному и неравномерно экспрессируются в разных тканях.

Согласно данным Zhang J. и соавт. (2000), взаимодействие трийодтиронина с рецептором вызывает изменение экспрессии трийодтиронинзависимых генов, что в конечном итоге приводит к развитию всех биологических эффектов трийодтиронина.

В норме около 80—90% трийодтиронина образуется за счет дейодирования тироксина дейодиназами. Тироксин является изначально неактивным прогормоном и трансформируется

в трийодтиронин под влиянием дейодиназ 1-го и 2-го типов. Эти дейодиназы по-разному экспрессированы в различных тканях. Дейодиназа 1-го типа экспрессируется преимущественно в почках и печени, дейодиназа 2-го типа — в центральной нервной системе (в частности, в гипофизе), костях, коже, бурой жировой ткани и в небольших количествах — в скелетной мускулатуре и в миокарде.

Таким образом, источником трийодтиронина является щитовидная железа и в большей степени периферическое дейодирование тироксина.

Лечение первичного гипотиреоза левотироксином

В настоящее время общепринятым основным лекарственным препаратом для заместительной терапии гипотиреоза является левотироксин.

Как было указано ранее, тироксин (и, следовательно, его препараты) является прогормоном и в периферических тканях превращается в трийодтиронин, который активнее тироксина в 3—5 раз.

Многочисленными исследованиями установлено, что монотерапия тироксином полностью обеспечивает организм пациента необходимым количеством тиреоидных гормонов, на фоне лечения тироксином концентрация трийодтиронина в плазме крови постепенно увеличивается в течение нескольких недель.

В настоящее время лечение левотироксином считается «золотым стандартом» заместительной терапии гипотиреоза.

Препараты левотироксина (L-тироксин, эутирокс) имеют следующие характерные фармакокинетические параметры:

- биодоступность составляет около 75—85%, после приема левотироксина внутрь натощак всасывается в среднем 80% принятого гормона,
- всасывание левотироксина осуществляется практически на протяжении всего тонкого кишечника, уменьшается при приеме после еды на 10%;
- наибольшая концентрация левотироксина в крови (около 10—15% от исходного уровня) создается через 3—4 часа и сохраняется более 6 часов;
- период до начала действия (латентный период) составляет около 48—72 часов);
- пик действия левотироксина развертывается через 9—10 дней (по некоторым данным, через 10—12 дней);
- длительность действия левотироксина около 10—15 суток.

Время наступления отчетливого клинического эффекта левотироксина, субъективного и объективного улучшения вариабельно, зависит от степени тяжести гипотиреоза, возраста (у пожилых и старых людей может снижаться всасывание препарата в кишечнике), величины принимаемой дозы. В среднем через 2—3 недели (иногда через 3—4 недели) можно отметить клиническое улучшение состояния пациента.

Дозирование левотироксина, расчетные дозы его для достижения состояния эутиреоза зависят от возраста пациента, сопутствующей патологии (в первую очередь сердечно-сосудистой) и индивидуальной переносимости препарата.

Пациенты без сопутствующей кардиальной патологии моложе 55 лет

- Расчетная доза левотироксина (полная замещающая доза) составляет 1,6—1,8 мкг/кг массы тела. При ожирении расчет производится на «идеальную» массу тела. Для большинства мужчин обычно эта доза колеблется в пределах 100—150 мкг/сут, для большинства женщин — 75—100 мкг/сут.
- Расчетную дозу указанной категории пациентов можно назначать всю сразу в один прием утром до еды. Наряду с этим имеются рекомендации (С. Б. Шустов, В. Л. Баранов, Ю. Ш. Халимов, 2012) назначить левотироксин в начальной дозе 25—50 мкг/сут. и затем увеличивать на 25—50 мкг каждые 7 дней до расчетной дозы. Иногда это может быть оправдано для пациентов с повышенной чувствительностью к левотироксину и первоначальной плохой его переносимостью.

Пациенты с кардиальной патологией или старше 55 лет

- Расчетная доза левотироксина для достижения эутиреоза (полная замещающая доза) составляет 0,9 мкг/кг массы тела. Для большинства мужчин обычно эта доза колеблется в пределах 75—100 мкг/сут., для большинства женщин — в пределах 50—75 мкг/сут.
- Согласно клиническим рекомендациям «Эндокринология» (2012) Российской Ассоциации эндокринологов, у данной категории пациентов начальная доза левотироксина составляет 12,5 мкг в сутки с последующим увеличением на 12,5—25 мкг в сутки каждые 6 недель до достижения необходимой расчетной дозы 0,9 мкг/кг/сут. С. Б. Шустов и соавт. (2012) рекомендуют проводить увеличение дозы на 6,5—12,5 мкг каждые 2 месяца до расчетной дозы 0,9 мкг/кг/сут. Н. А. Петунина и В. В. Потемкин (2013) рекомендуют проводить увеличение дозы на 25 мкг с интервалом 2 мес. до нормализации

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

тиреотропина в крови. Такая методика постепенного увеличения дозы тироксина у пожилых оправдана в связи со снижением потребности в тироксине, возможно, в связи с возрастным снижением клиренса левотироксина и возрастанием его концентрации в крови.

При ухудшении симптоматики со стороны сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления, тахикардия, нарушение сердечного ритма) следует провести коррекцию лечения левотироксином, коррекцию терапии кардиологических заболеваний, в частности, решить вопрос о назначении β-адреноблокаторов.

Рекомендуется проверять содержание в крови тиреотропного гормона не ранее 6–8 недель от начала заместительной терапии тироксином и при титровании его дозы. Этот интервал объясняется медленной динамикой уровня тиреотропного гормона после изменения дозы левотироксина. Полная нормализация содержания тиреотропина в крови при оптимальной терапии происходит через 4–6 мес. от начала лечения.

При лечении левотироксином необходимо учитывать следующие важные в практическом плане рекомендации:

1. Левотироксин следует принимать утром натощак за 30–40 минут до еды в суточной дозе в 1 прием; в некоторых случаях при плохой переносимости препарата допускается делить суточную дозу левотироксина на 2 приема: до завтрака и до обеда (за 40 минут). После приема тироксина в течение 4 часов следует избегать приема препаратов железа, кальция, антацидов.
 В «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых» Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации (2012) указывается, что левотироксин можно принимать на ночь, но минимум через 4 часа после последнего приема пищи.
2. При заместительной терапии гипотиреоза левотироксином может понадобиться увеличение его дозы при снижении кишечной абсорбции левотироксина. Это может наблюдаться при синдроме мальабсорбции, синдроме «короткой кишки», при большом употреблении в пищу растительной клетчатки, при приеме препаратов (секвестранты желчных кислот, сукралфат, гидроокись алюминия, железа сульфат). Необходимость увеличения дозы левотироксина возникает также при нарастании массы тела (особенно при быстром и значительном), при увеличении клиренса левотироксина (на фоне приема фенобарбитала, фенитоина, рифампицина, карбамазепина). Известно также, что лечение амиодароном, сертралином, хлорохином может повысить потребность в левотироксине и привести к увеличению его дозы.
3. При заместительной терапии левотироксином может возникнуть необходимость снижения его дозы (при похудании, приеме андрогенов — эти ситуации снижают потребность в тиреоидных препаратах; в пожилом возрасте также иногда приходится снижать дозу левотироксина в связи со снижением его клиренса).
4. Уровень тиреотропного гормона в крови не зависит от времени суток и не изменяется после приема левотироксина утром до взятия крови на исследование.
5. Если решено проводить определение содержания в крови свободного тироксина, то утром перед взятием крови для определения уровня Т4 не следует принимать левотироксин, иначе величина свободного тироксина в крови будет повышена на 15–20 % в течение 9 часов после приема левотироксина.
6. Заместительная эстрогенная терапия у женщин повышает потребность в тироксине из-за увеличения его связывания с тироксинсвязывающим глобулином.
7. Если пациент по какой-либо причине пропустил очередной прием левотироксина, он может продолжить его прием со следующего дня, не увеличивая при этом его дозу, так как у левотироксина длительный период полувыведения. В национальном руководстве «Эндокринология» (2012) Российской Ассоциации эндокринологов указывается, что при необходимости, например, в связи с хирургическим вмешательством, прием левотироксина может быть отменен на 5–7 дней с последующим возобновлением приема.
 В Клинических рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых (2012) в рекомендации 22.6 записано следующее: «Пациенты, которые по какой-либо причине не принимают левотироксин в течение срока менее 6 недель, могут возобновить его прием в прежней дозе, если у них не произошло каких-либо сердечно-сосудистых событий или значительного снижения массы тела».
 Однако следует считать, что такие длительные пропуски приема левотироксина не должны иметь место.
8. Основным критерием адекватности заместительной терапии левотироксином является достижение и поддержание уровня тиреотропного гормона в крови.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной Ассоциации (2012) указывается, что целевой уровень тиреотропного гормона у пациентов с первичным гипотиреозом, получающих заместительную терапию, должен быть в диапазоне 0,45—4,12 мМЕ/л.

Наряду с этим необходимо отметить, что у некоторых пожилых и старых людей, особенно страдающих выраженной сердечно-сосудистой патологией, иногда не удается достичь полной замещающей дозы левотироксина в связи с ухудшением течения кардиальной патологии и индивидуальной гиперчувствительностью.

У таких пациентов допустимо снижение тиреотропного гормона в крови до уровня, не превышающего 10 мМЕ/л. Иногда у этих пациентов в последующем, после компенсации кардиологической патологии, удается повысить дозу левотироксина и добиться дальнейшего снижения уровня тиреотропина в крови.

9. У пациентов с плохой переносимостью молочных продуктов в связи с дефицитом фермента лактазы предпочтение следует отдать препарату левотироксина L-тироксин, так как он, по сравнению с препаратом левотироксина эутироксом, не содержит в качестве вспомогательного вещества лактозу.

Возможные побочные эффекты препаратов левотироксина

При адекватно подобранной дозе и отсутствии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта переносимость левотироксина хорошая и побочные эффекты практически не встречаются, скорее речь идет о передозировке левотироксина.

В редких случаях возможны следующие побочные эффекты левотироксина:

- тошнота, диарея;
- при гипоталамо-гипофизарном (центральном) гипотиреозе возможно усугубление имеющейся нередко одновременно и надпочечниковой недостаточности, например, при пангипопитуитаризме, синдроме Шиена; может понадобиться коррекция дозы заместительной глюкокортикоидной терапии;
- при длительном приеме левотироксина, особенно в больших дозах, возможно развитие остеопороза или усугубление уже имеющегося остеопороза (обычно у женщин в пре- и постменопаузе).

Симптомы передозировки левотироксина проявляются симптомами гипертиреоза (тахикардия, нарушения сердечного ритма, повышение артериального давления, беспокойство, бессонница, потливость, слабость, диарея, потеря массы тела).

У пожилых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, возможно утяжеление ее течения или обострение в связи с тем, что левотироксин повышает потребность миокарда в кислороде и учащает сердечный ритм.

При появлении симптомов передозировки необходимо уменьшить дозу левотироксина или даже отменить на несколько дней, добавить β-адреноблокаторы. После купирования симптомов передозировки можно возобновить прием препарата левотироксина в меньшей дозе на фоне β-адреноблокаторов.

Контроль за эффективностью лечения первичного гипотиреоза левотироксином

Эффективность заместительной терапии первичного гипотиреоза оценивается на основании анализа клинической картины гипотиреоза и уровня тиреотропного гормона на фоне лечения гипотиреоза левотироксином. Уже через 7—10 дней (у многих даже раньше — через 4—5 дней) начинается уменьшение субъективной и объективной симптоматики гипотиреоза, но особенно заметное улучшение наступает через 3—4 недели, а при достижении состояния эутиреоза симптомы гипотиреоза исчезают, пациент чувствует себя здоровым (если нет сопутствующих заболеваний), и качество его жизни хорошее.

Основным лабораторным показателем эффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза является достижение целевого уровня тиреотропина в крови.

После изменения дозы левотироксина содержание в крови тиреотропного гормона изменяется медленно, и потому контроль его уровня проводится лишь через 6—8 недель. В начале заместительной терапии содержание тиреотропного гормона в крови проверяют раз в 1—3-6 месяцев. После нормализации его уровня исследование проводится в течение первого года лечения 1 раз в 6 месяцев, затем ежегодно 1 раз в год.

Лечение первичного гипотиреоза лиотиронином

Лиотиронин является исходно активным гормоном трийодтиронином, активность которого в 3—4 раза выше по сравнению с тироксином. Для лиотиронина характерны следующие фармакоки-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

нетические параметры: биодоступность 90—100%, период до начала действия колеблется от 6 до 12 часов; пик действия наступает через 2—3 суток; период полувыведения составляет 1—2 суток; продолжительность действия — 5—10 суток.

Рекомендуемая схема для лечения первичного гипотиреоза: начальная доза 25 мкг/сут, при необходимости через 1—2 недели дозу повышают на 25 мкг/сут. Поддерживающая доза может колебаться от 25 до 75 мкг/сут, при тяжелом гипотиреозе с микседематозными проявлениями может понадобиться постепенное увеличение суточной дозы до 100 мкг.

Необходимо соблюдать большую осторожность при назначении лиотиронина пациентам пожилого возраста, особенно при наличии кардиальной патологии. Лиотиронин может резко повысить потребность миокарда в кислороде, ухудшить течение ишемической болезни (провоцировать приступы стенокардии), сердечной недостаточности, вызвать нарушения сердечного ритма, повышение артериального давления. При выраженной ишемической болезни и сердечной недостаточности лиотиронин противопоказан.

В настоящее время для лечения гипотиреоза лиотиронин (трийодтиронин) практически не применяется в связи со следующими обстоятельствами:

- после приема лиотиронина происходит достаточно быстрый и резкий подъем уровня трийодтиронина в крови, и пациент в течение нескольких часов (особенно при повышении дозы препарата) может находиться в состоянии медикаментозного гипертиреоза, что отрицательно сказывается прежде всего на состоянии сердечно-сосудистой системы и создает риск провоцирования или утяжеления имеющейся кардиальной патологии;
- повсеместно применяемый в настоящее время «золотой стандарт» лечения – левотироксин – в связи с периодической конверсией под влиянием дейодиназ способен полностью обеспечить организм пациента необходимым количеством трийодтиронина;
- фармакокинетические параметры левотироксина по сравнению с лиотиронином (трийодтиронином) более оптимальны для пациентов, особенно пожилого возраста и имеющих кардиальную патологию;
- монотерапия левотироксином обеспечивает стабильное содержание Т3 и Т4 в крови в течение суток (Gardner D., Shoback D., 2007).

Лиотиронин (трийодтиронин) может применяться в определенных ситуациях для лечения гипотиреоидной комы (см. соответствующую главу).

Лечение гипотиреоза комбинированным препаратом левотироксина и лиотиронина

В комбинированном препарате тиреотом соотношение в 1 таблетке тироксина 40 мкг и лиотиронина 10 мкг составляет 4 : 1. Существует точка зрения, что поскольку тиреотом содержит трийодтиронин, то эффект от заместительной терапии проявляется быстрее и он более продолжительный по сравнению с монотерапией левотироксином. Лечение обычно начинают с 1 таблетки в день (пожилым вначале можно рекомендовать 1/2 таблетки), затем постепенно повышают дозу до 2—3 таблеток в день (пожилым пациентам — до 1—1,5 таблетки в день).

В готовом комбинированном препарате соотношение левотироксина и трийодтиронина не физиологичное (физиологичным является соотношение 10 : 1), поэтому при лечении пациентов готовым комбинированным препаратом с фиксированным соотношением левотироксина и трийодтиронина 4 : 1 может произойти вышеописанный резкий подъем трийодтиронина в крови после приема препарата с негативными последствиями. Кроме того, возможно развитие остеопении.

В настоящее время однозначного отношения к комбинированной заместительной терапии гипотиреоза левотироксином и трийодтиронином нет.

В национальном руководстве «Эндокринология» (2012) Российской Ассоциации эндокринологов по поводу комбинированной терапии гипотиреоза излагается следующая позиция:

Переход на комбинированную терапию можно рекомендовать пациентам, у которых, несмотря на компенсацию гипотиреоза на фоне монотерапии левотироксином, сохраняются дислипидемия или симптомы гипотиреоза. При переводе пациента на комбинированную терапию дозу левотироксина уменьшают на 25—50 мкг и добавляют 10—12,5 мкг лиотиронина. В итоге соотношение левотироксина и лиотиронина должно соответствовать физиологическому соотношению 10 : 1.

Петунина Н. А. и В. В. Потемкин (2013), Ю. Ш. Халимов (2011) считают, что основным показанием для применения комбинированной терапии трийодтиронином является нарушение периферической конверсии тироксина в трийодтиронин. Заподозрить этот дефект можно, если уровень тиреотропного гормона в крови остается высоким у пациентов с гипотиреозом, принимающих левотироксин в дозах, даже превышающих расчетные. Комбинированная терапия в этой ситуации позволит быстро нормализовать уровень тиреотропина в крови.

В 2012 г. опубликованы рекомендации Европейской тиреоидной Ассоциации по использованию комбинированной терапии левотироксином и трийодтиронином в лечении гипотиреоза (W. M. Wiersinga и соавт., 2012).

Основные положения этих рекомендаций следующие:

- 5–10 % пациентов с гипотиреозом на фоне терапии левотироксином с нормальным уровнем тиреотропного гормона предъявляют жалобы, которые сходны с таковыми при гипотиреозе;
- доказательных данных о том, что комбинированная терапия левотироксином и трийодтиронином имеет какие-либо преимущества перед монотерапией левотироксином недостаточно;
- монотерапия левотироксином является стандартной терапией пациентов с гипотиреозом;
- комбинированная терапия левотироксином и трийодтиронином может быть рекомендована как экспериментальный подход комплаентным пациентам, получающим левотироксин, при наличии сохраняющихся жалоб, несмотря на нормализацию в крови уровня тиреотропина, при исключении других хронических и сопутствующих аутоиммунных заболеваний, которые могут быть причиной жалоб;
- комбинированная терапия левотироксином и трийодтиронином не рекомендуется при беременности и при наличии аритмий сердца;
- при отсутствии улучшения состояния пациента в течение 3 месяцев комбинированную терапию рекомендуется отменить;
- комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином рекомендуется начинать с соотношения левотироксин: трийодтиронин между 13 : 1 и 20 : 1;
- если левотироксин назначается 1 раз в день, то суточную дозу трийодтиронина лучше по возможности разделить на 2 приема (один — перед завтраком, второй и больший — на ночь);
- так как в имеющихся в настоящее время комбинированных препаратах соотношение тироксина и трийодтиронина меньше 13 : 1, рекомендуется использовать отдельные таблетки левотироксина и трийодтиронина в комбинации;
- оценка адекватности комбинированной терапии осуществляется на основании определение уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина и свободного трийодтиронина и соотношения тироксин/трийодтиронин в крови; цель лечения — поддержание этих параметров в норме;
- если необходима коррекция комбинированной терапии, рекомендуется менять дозу только одного компонента, предпочтительно трийодтиронина.

Следует отметить, что в нашей стране отсутствуют комбинированные препараты с физиологическим соотношением в них левотироксина и трийодтиронина 10 : 1 и препараты трийодтиронина в различных малых дозировках. В связи с этим проводить рациональную комбинированную терапию левотироксином и трийодтиронином практически невозможно.

В клинических рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых (2012) отношение к комбинированной терапии левотироксином и трийодтиронином однозначно негативное и сформулировано следующим образом:

- в связи с отсутствием доказательных данных комбинированная терапия левотироксином и трийодтиронином для заместительной терапии гипотиреоза не рекомендуется;
- пациентам с гипотиреозом в качестве заместительной терапии рекомендуется назначение левотироксина.

Особенности лечения центрального гипотиреоза

Заместительная терапия центрального (гипоталамо-гипофизарного) гипотиреоза проводится также левотироксином по методике, аналогичной лечению первичного гипотиреоза. Однако необходимо учитывать следующие особенности:

- заместительная терапия проводится под контролем содержания в крови не тиреотропного гормона, а свободного тироксина;
- цель лечения центрального гипотиреоза — поддержание уровня свободного тироксина в крови в верхнем диапазоне референсных значений. В национальном руководстве «Эндокринология» (2012) Российской ассоциации эндокринологов указывается, что цель лечения центрального гипотиреоза — поддержание уровня свободного тироксина в верхней трети интервала нормальных значений. В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов и тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых (2012) предлагается поддерживать целевой уровень свободного тироксина при центральном гипотиреозе примерно посередине референсного диапазона;
- нередко центральный гипотиреоз сочетается с надпочечниковой недостаточностью (например,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

при синдроме пангипопитуитаризма, синдроме Шиена), в этой ситуации лечение следует начинать с глюкокортикоидной терапии в первую очередь, а лечение левотироксином начать позже (после уменьшения проявлений надпочечниковой недостаточности).

При первичном и центральном гипотиреозе обязательно проводится лечение сопутствующих заболеваний и коррекция дислипидемии.

Лечение амиодарон-индуцированного гипотиреоза

Антиаритмический препарат амиодарон по структуре сходен с тироксином и содержит 37% йода (т. е. в состав одной таблетки 200 мг входит 75000 мкг йода). При метаболизме амиодарона в печени высвобождается около 10%, т. е. из 1 таблетки 0,2 г – приблизительно 6 000–9 000 мкг. Таким образом, в зависимости от суточной дозы амиодарона (200–600 мг в сутки) количество свободного йода, поступившего в организм может составить 7 200–20 000 мкг, что значительно превышает необходимое его суточное поступление 150 мкг, нужное для нормального функционирования щитовидной железы.

Согласно данным Bogazzi F. и соавт. (2012), изменения функции щитовидной железы при лечении амиодароном наблюдаются у 15–20% больных.

При лечении амиодароном может развиваться тиреотоксикоз или гипотиреоз. Об амиодарон-индуцированном тиреотоксикоза см. в соответствующем разделе нашего руководства.

По данным С. П. Голицына и Н. Ю. Свириденко (2012), частота развития явного гипотиреоза при лечении амиодароном составляет 1,5%, субклинический гипотиреоз развивается у 18% пациентов, лечившихся амиодароном.

Основные механизмы развития амиодарон-индуцированного гипотиреоза:

1. Определенная генетическая предрасположенность (амиодароновый гипотиреоз чаще наблюдается у пациентов, которые являются носителями лейкоцитарных антигенов HLA-B40, HLA-C3, HLA-DR5).
2. Эффект Вольфа-Чайкова — поступление с амиодароном большого количества йода вызывает подавление синтеза гормонов щитовидной железы. Это своеобразная защитная реакция (защитное подавление синтеза и выделения тироксина и трийодтиронина), которая развивается в течение первых 2 недель от начала лечения амиодароном. Однако у большинства пациентов щитовидная железа «ускользает» от эффекта Вольфа-Чайкова, и гипотиреоз не развивается. Но у некоторых пациентов щитовидная железа не может уйти от эффекта Вольфа-Чайкова, и у них развивается гипотиреоз. Под влиянием амиодарона наступает длительная блокада органификации йода в щитовидной железе и нарушение синтеза тиреоидных гормонов. Имеет значение также блокада ТТГ-зависимой продукции цАМФ в тиреоцитах.
3. Снижение под влиянием амиодарона активности 5-дейодиназы 1 типа в периферических тканях (почках и печени) и уменьшение превращения тироксина в трийодтиронин.
4. Ингибирование тиреоидных рецепторов периферических тканей.
5. Блокирование поступления тиреоидных гормонов из плазмы в ткани, в частности, печень, что снижает внутриклеточную концентрацию тироксина и, соответственно, образование трийодтиронина.
6. Активный метаболит амиодарона диэтиламиодарон блокирует взаимодействие трийодтиронина с клеточными рецепторами.
7. Токсическое действие амиодарона и его метаболита диэтиламиодарона непосредственно на тиреоциты.
8. Развитие под влиянием избытка йода, содержащегося в амиодароне, аутоиммунного тиреоидита с появлением антитиреоидных антител и последующим нарушением синтеза тиреоидных гормонов. В этой ситуации гипотиреоз, как правило, сохраняется после прекращения лечения амиодароном.

Клинические проявления амиодарон-индуцированного гипотиреоза могут быть отчетливо выражены, однако возможно и отсутствие явных симптомов гипотиреоза.

Диагноз гипотиреоза устанавливается на основании повышения уровня тиреотропного гормона в крови, а при явном гипотиреозе одновременно снижаются величины общего и свободного тироксина.

Особенности лечения амиодаронового гипотиреоза

Прекращение приема амиодарона достаточно часто приводит к восстановлению функции щитовидной железы в течение 2–3-4 месяцев (Newman C. и соавт., 1998), однако если появились антитиреоидные антитела, то, несмотря на отмену амиодарона, гипотиреоз сохраняется.

Пациентам с явным манифестным гипотиреозом назначается заместительная терапия левотироксином. Вначале левотироксин рекомендуют

принимать в дозе 12,5 мкг в сутки, затем каждые 4—6 недель увеличивают дозу под контролем уровня тиреотропного гормона и ЭКГ (Н. Ю. Свириденко и соавт., 2012).

Критерии эффективности лечения амиодарон-индуцированного гипотиреоза — уменьшение или полное исчезновение клиники гипотиреоза (если она была) и нормализация уровня тиреотропного гормона в крови.

При субклиническом амиодарон-индуцирован ном гипотиреозе при наличии антитиреоидных антител назначается лечение левотироксином, при их отсутствии — решение о заместительной терапии принимается индивидуально. Рекомендуется также каждые 3 месяца проверять функциональное состояние щитовидной железы прежде всего по уровню тиреотропного гормона в крови. При повышении содержания тиреотропина в крови назначается заместительная терапия левотироксином. Определение содержания в крови тироксина может оказаться неинформативным, потому что амиодарон ингибирует превращение тироксина в трийодтиронин и уменьшает клиренс тироксина, что обусловливает повышенное или нормальное содержание тироксина в крови. Но низконормальный или низкий уровень свободного тироксина с высоким уровнем тиреотропного гормона указывает на гипотиреоз.

Если отмена амиодарона невозможна в связи с жизнеугрожающими аритмиями, то лечение амиодароном можно продолжить на фоне заместительной терапии гипотиреоза левотироксином.

Перед началом лечения амиодароном нарушений сердечного ритма (особенно при предполагаемой длительной терапии) необходимо определить функцию щитовидной железы (по уровню тиреотропного гормона, свободного тироксина, трийодтиронина в крови), наличие антител к тиреоидной пероксидазе и провести ультразвуковое исследование щитовидной железы. В ходе лечения амиодароном необходимо контролировать уровень тиреотропного гормона в крови. Указанные мероприятия позволят своевременно диагностировать амиодарон-индуцированную тиреопатию и, в частности, основной ее вариант (наиболее частый) — субклинический гипотиреоз.

Лечение субклинического гипотиреоза

Субклинический гипотиреоз — («минимальная тиреоидная недостаточность») — клинический синдром, характеризующийся повышенным уровнем тиреотропного гормона в сыворотке крови при нормальном содержании в крови свободных фракций тиреоидных гормонов, прежде всего свободного тироксина и бессимптомным течением или минимальными проявлениями гипотиреоза.

Распространенность субклинического гипотиреоза в общей популяции составляет около 4—10% и весьма колеблется в зависимости от возраста и пола пациентов. Субклинический гипотиреоз, в соответствии с данными Роттердамского исследования среди пожилых женщин, составил 10% (А. Е. Hak и соавт., 2000). Субклинический гипотиреоз чаще встречается среди пожилых женщин. Согласно данным Фрамингемского исследования, распространенность субклинического гипотиреоза среди мужчин в возрасте старше 60 лет 3,3%, среди женщин в возрасте старше 60 лет — 6,9%.

Основные причины субклинического гипотиреоза по сути те же, что при первичном гипотиреозе вообще (см. выше).

Клиническая картина субклинического гипотиреоза

У большинства пациентов с субклиническим гипотиреозом клиническая симптоматика манифестного гипотиреоза отсутствует.

Однако нередко пациенты отмечают слабость, подавленное настроение, снижение памяти.

У женщин возможно нарушение менструальной функции, иногда — бесплодие, гиперпролактинемия, галакторея. Некоторых пациентов беспокоят мышечная слабость, миалгии. Наиболее важным с практической точки зрения является установленный факт высокого риска сердечно-сосудистой патологии при субклиническом гипотиреозе.

Известно, что при субклиническом гипотиреозе раньше развивается и быстрее прогрессирует атеросклероз, чаще выявляется атерогенная дислипидемия (увеличение содержания в крови общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛППП, триглицеридов).

В Роттердамском исследовании установлено, что у женщин с субклиническим гипотиреозом риск возникновения инфаркта миокарда достигает почти 60% (А. Е. Hak и соавт., 2000).

У пациентов с субклиническим гипотиреозом чаще наблюдается артериальная гипертензия, имеется повышенная распространенность диастолической сердечной недостаточности, чаще наблюдается также и систолическая дисфункция в покое и при физической нагрузке, нередко имеется повышение агрегации тромбоцитов.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Диагностика субклинического гипотиреоза

Основным диагностическим критерием субклинического гипотиреоза является повышение уровня тиреотропного гормона (от 4,01 мМЕ/л и выше) при норме 0,4–4,0 мМЕ/л при нормальном уровне свободного тироксина в крови (Н. А. Петунина, Л. В. Трухина, 2011).

В рекомендациях Европейской тиреоидной Ассоциации по субклиническому гипотиреозу (2013) предлагается выделять две стадии субклинического гипотиреоза в соответствии с уровнем тиреотропного гормона в крови:

- легкое повышение тиреотропного гормона (4,0–10,0 мМЕ/л);
- более выраженное повышение тиреотропного гормона (более 10,0 мМЕ/л).

Считаем целесообразным привести современную интерпретацию уровня тиреотропного гормона в изложении В. В. Фадеева (2012) — табл. 95.1.

В рекомендациях Европейской тиреоидной Ассоциации по субклиническому гипотиреозу (2013) указывается, что при впервые выявленном повышении уровня тиреотропного гормона в крови и нормальном содержании свободного тироксина необходимо провести повторное определение тиреотропного гормона, свободного тироксина и антител к тиреоидной пероксидазе предпочтительно через 2–3 месяца.

Кроме того, в рекомендациях сказано, что у лиц с циркулирующими антителами к тиреоидной пероксидазе или тиреоглобулину и/или с гипоэхогенными или негомогенными изменениями щитовидной железы, выявленными при УЗИ, рекомендуется определение тиреотропного гормона в крови.

Таблица 95.1. Современная интерпретация уровня тиреотропного гормона в крови (В. В. Фадеев, 2012)

ТТГ < 0,1 мЕд/л	Достаточно надежно свидетельствует о наличии у пациента избытка тиреоидных гормонов (тиреотоксикоза) Этот же уровень является целевым для большинства пациентов, получающих супрессивную терапию по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ)
ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л	Сниженный, но не подавленный уровень ТТГ Четко не свидетельствует о наличии у пациента тиреотоксикоза, но говорит о высоком риске его развития У части тест-наборов в этом пределе еще находится нижняя референсная граница (0,2–0,3 мЕд/л)
ТТГ 0,4–4 мЕд/л	Общепринятый референсный диапазон для уровня ТТГ и целевой уровень ТТГ на фоне заместительной терапии первичного гипотиреоза
ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л	Так называемый низконормальный уровень ТТГ, в котором этот показатель находится у большинства здоровых людей По данным ряда рекомендаций рассматривается как целевой при заместительной терапии гипотиреоза Кроме того, 2,5 мЕд/л ограничивает референсный диапазон ТТГ у женщин в I триместре беременности, т. е. гипотиреоз в этой ситуации диагностируется уже при ТТГ выше 2,5 мЕд/л
ТТГ 2,5–4 мЕд/л	Так называемый высоконормальный уровень ТТГ По данным проспективных и эпидемиологических исследований, является независимым предиктором развития гипотиреоза в дальнейшем и с повышенной частотой встречается у носителей АТ-ТПО
ТТГ 4,0–10 мЕд/л	Уровень ТТГ, как правило, соответствующий субклиническому гипотиреозу Имеющиеся исследования не позволяют сделать однозначный вывод о назначении заместительной терапии в этой ситуации Общепринято, что заместительная терапия показана при беременности и ее планировании
ТТГ более 10 мЕд/л	Уровень, который может соответствовать как субклиническому (нормальный Т4), так и манифестному (сниженный Т4) гипотиреозу Заместительная терапия показана практически всем пациентам

Особенности лечения субклинического гипотиреоза

Проблема необходимости и тактики лечения субклинического гипотиреоза продолжает постоянно обсуждаться, имеющиеся данные литературы по этому поводу часто противоречивы.

Представляется чрезвычайно актуальным исследование Razvi S. и соавт., опубликованное в 2012 г., посвященное лечению субклинического гипотиреоза левотироксином. В исследовании наблюдались 4735 человек с субклиническим гипотиреозом, которые в течение 7,6 лет лечились левотироксином. Пациенты были подразделены по возрасту на 2 группы: 1-я группа 40—70 лет, 2 группа — старше 70 лет. Авторы исследования сообщили, что по результатам многофакторного анализа за весь период наблюдения у участников возрастной группы 40—70 лет, получавших лечение левотироксином, частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий была на 40% ниже, чем в группе пациентов, не получающих терапию левотироксином, а также была меньше смертность от всех причин.

В группе пациентов в возрасте старше 70 лет, получавших лечение левотироксином, похожих результатов лечения не было получено.

У пациентов с субклиническим гипотиреозом, лечившихся левотироксином, в том числе у пациентов в возрасте старше 70 лет, не было отмечено увеличения частоты фибрилляции предсердий.

Таким образом, итогом исследования Razvi S. и соавт. (2012) явилось следующее заключение:

- у пациентов моложе 70 лет терапия левотироксином безопасна;
- у пациентов моложе 70 лет с субклиническим гипотиреозом лечение левотироксином оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы, в отличие от лиц старше 70 лет.

Еще ранее Razvi S. и соавт. (2008) опубликовали результаты исследования, в котором оценивали влияние возраста на увеличение сердечно-сосудистого риска при субклиническом гипотиреозе. В этом исследовании участвовали пациенты старше 65 лет с субклиническим гипотиреозом. Оказалось, что у этих пациентов не отмечалось увеличения частоты сердечно-сосудистых событий или смертности по сравнению с пациентами без субклинического гипотиреоза. Однако в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом моложе 65 лет частота этих осложнений была значительно выше по сравнению с пациентами того же возраста без субклинического гипотиреоза.

Большой интерес представляет исследование Rodondi N. и соавт. (2010), в котором подтверждена прямая связь между частотой сердечно-сосудистых событий и уровнем тиреотропного гормона в крови. У пациентов с субклиническим гипотиреозом с уровнем тиреотропного гормона 4,5—6,9 мМЕ/л увеличения сердечно-сосудистой смертности не выявлено, в то же время у пациентов с уровнем тиреотропного гормона в крови более 7,0 мМЕ/л сердечно-сосудистая смертность возрастала.

Результаты вышеприведенных исследований, как и ряд других, позволяют считать, что возраст и уровень тиреотропного гормона в крови могут служить факторами, определяющими больший риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Кроме того, в настоящее время имеется большое количество исследований, констатирующих увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с субклиническим гипотиреозом, причем нередко наблюдается влияние нескольких факторов риска одновременно. Все это подчеркивает важность определения показаний к лечению субклинического гипотиреоза.

Необходимо отметить, что в случае выявления субклинического гипотиреоза необходимо произвести повторное определение уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина через 3—6 месяцев и таким образом убедиться в стойком характере повышения тиреотропного гормона в крови и, следовательно, в существовании клинического гипотиреоза. Целесообразно проверить также наличие антитиреоидных антител. После этого решается вопрос о назначении лечения левотироксином индивидуально каждому пациенту. Повторная диагностика субклинического гипотиреоза актуальна, потому что у некоторых пациентов в течение 3—6 месяцев может произойти спонтанная нормализация уровня тиреотропного гормона в крови. Таким пациентам потребуется лишь активное наблюдение с ежегодным определением в крови уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина.

В клинических рекомендациях «Эндокринология» Российской Ассоциации эндокринологов (2012) приведены следующие основные показания к заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе:

- уровень тиреотропного гормона в крови > 10 мМЕ/л;
- наличие симптомов гипотиреоза;
- повышение содержания атерогенных фракций липопротеинов и/или общего холестерина в крови;
- высокий уровень в крови антитиреоидных антител;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- к этим показаниям, разумеется, необходимо добавить беременность. Если субклинический гипотиреоз выявляется во время беременности, то терапия левотироксином назначается незамедлительно в полной заместительной дозе.

В журнале «Thyroid international» (№ 1, 2012) опубликованы практические рекомендации по субклиническому гипотиреозу S. Pearse и S. Razvi.

Согласно рекомендациям S. Pearse и S. Razvi (2012), лечение субклинического гипотиреоза левотироксином показано в следующих ситуациях:

1. Начинать лечение левотироксином необходимо у пациентов любого возраста, если:
 - уровень тиреотропного гормона в крови > 10 мМЕ/л;
 - имеется или планируется беременность в ближайшее время.
2. Возможна терапия левотироксином, если:
 - есть симптомы или признаки гипотиреоза;
 - возраст менее 70 лет;
 - уровень тиреотропного гормона в крови ≥ 7,0 мМЕ/л;
 - увеличена щитовидная железа;
 - имеется высокий сердечно-сосудистый риск, включая ИБС, сахарный диабет, дислипидемию.

В этих рекомендациях излагается также тактика лечения субклинического гипотиреоза в зависимости от возраста.

S. Pearse и S. Razvi (2012) указывают, что маловероятно, чтобы терапия левотироксином пациентов > 70 лет с уровнем тиреотропного гормона 5–10 мМЕ/л повлияла на отдаленный прогноз, поэтому в такой ситуации рекомендуется только наблюдение.

У более молодых пациентов с клиникой гипотиреоза при нормальном объеме щитовидной железы возможно назначение лечения левотироксином, особенно при уровне тиреотропина в крови ≥ 7,0 мМЕ/л. Авторы рекомендуют этим пациентам назначить пробное лечение левотироксином в течение 3–4 месяцев в дозе 75 или 100 мкг ежедневно с оценкой симптомов после этого курса лечения. Если симптоматика исчезла, оптимальным является продолжение лечения, при этом уровень тиреотропного гормона в крови следует поддерживать в нижней половине референсного интервала. Если симптоматика осталась, то лечение продолжается под контролем тиреотропина в крови и антитиреоидных антител. У пациентов с наличием антитиреоидных антител вероятность развития манифестного гипотиреоза составляет 4,5% в год, при отсутствии антитиреоидных антител — 2% в год.

При наличии антитиреоидных антител рекомендуется определение уровня тиреотропного гормона в крови не менее 1 раза в год. При отсутствии антитиреоидных антител авторы допускают контроль его уровня 1 раз в 2–3 года.

Самыми последними рекомендациями по субклиническому гипотиреозу являются *рекомендации Европейской тиреоидной Ассоциации 2013 г. (ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur. Thyroid J. 2013; 2 : 215–228).*

Приводим основные положения этих рекомендаций, касающиеся лечения субклинического гипотиреоза.

- Пациентам молодого возраста (моложе 65 лет и с уровнем тиреотропного гормона < 10 мМЕ/л) с симптомами, предположительно связанными с гипотиреозом, может быть назначена пробная терапия левотироксином.

 В алгоритме лечения субклинического гипотиреоза (см. далее) пробная терапия левотироксином рекомендуется в течение трех месяцев и дольше, если получена положительная динамика.
- Пациентам с субклиническим гипотиреозом, перенесшим гемиИреоидэктомию, рекомендуется назначение левотироксина с целью нормализации уровня тиреотропного гормона.
- Пациентам со стойким субклиническим гипотиреозом в сочетании с диффузным или узловым зобом рекомендуется назначение левотироксина с целью нормализации уровня тиреотропного гормона.
- Терапия левотироксином у пациентов с субклиническим гипотиреозом может снизить уровень как общего холестерина, так и холестерина липопротеинов низкой плотности, но нормализации этих показателей удается добиться редко.
- Эффект влияния лечения левотироксином на показатели липидного спектра более выражен у пациентов с уровнем тиреотропного гормона > 10 мМЕ/л до лечения.
- Пациентам с субклиническим гипотиреозом моложе 65 лет заместительная терапия левотироксином при уровне тиреотропного гормона > 10,0 мМЕ/л рекомендуется даже при отсутствии каких-либо симптомов.
- Для пациентов старческого возраста (старше 80–85 лет) с субклиническим гипотиреозом и уровнем тиреотропного гормона менее 10,0 мМЕ/л рекомендуется наблюдение (тактика «ожидать и наблюдать») без назначения левотироксина.
- Если при субклиническом гипотиреозе принято решение о заместительной терапии, то препаратом выбора является левотироксин,

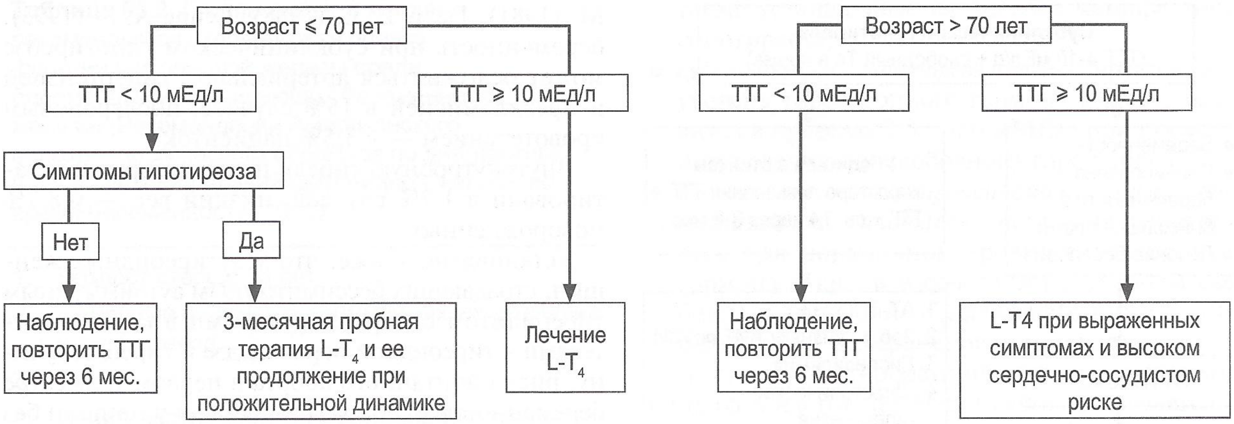


Рис. 95.1. Алгоритм лечения субклинического гипотиреоза Европейской тиреоидной ассоциации.

принимаемый ежедневно. Убедительных данных в пользу назначения трийодтиронина или комбинации левотироксина и трийодтиронина нет.

- Пациентам без кардиальной патологии при субклиническом гипотиреозе рекомендуется прием левотироксина в дозе около 1,5 мкг/кг/сут (около 75—100 мкг для женщин и около 100—125 мкг/сут для мужчин).
- Пациентам с субклиническим гипотиреозом и сердечно-сосудистой патологией и пациентам пожилого возраста рекомендуется начинать лечение левотироксином с небольших доз 25 или 50 мкг в день. Эта доза должна повышаться на 25 мкг каждые 14—21 день до достижения полной заместительной дозы.
- Уровень тиреотропного гормона в крови следует проверить через 2 месяца после начала лечения левотироксином с целью коррекции дозы при необходимости. Для большинства пациентов с субклиническим гипотиреозом целью лечения является стойкое сохранение уровня тиреотропного гормона в крови в пределах 0,4—2,5 мМЕ/л.

 Следует еще раз отметить, что в рекомендациях Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых (2012) приводится целевой уровень тиреотропного гормона 0,45—4,12 мМЕ/л.
- У пациентов старческого возраста заместительная терапия при субклиническом гипотиреозе должна быть индивидиальна, назначаться постепенно и особенно строго контролироваться.
- У пациентов в возрасте старше 70—75 лет допустимы более высокие целевые показатели тиреотропного гормона в крови (около 1,0—5,0 мМЕ/л).
- У пациентов с субклиническим гипотиреозом с уровнем тиреотропного гормона в крови менее 10 мМЕ/л, которым левотироксин был назначен в связи с симптомами, сходными с гипотиреозом, через 3—4 месяца после достижения целевого уровня тиреотропного гормона необходимо оценить ответ на проводимое лечение. При отсутствии клинического улучшения (т. е. сохранении исходной симптоматики) левотироксин в большинстве случаев необходимо отменить.

 Вероятно, отсутствие клинического улучшения говорит о том, что хотя симптоматика напоминает гипотиреоз, но все-таки обусловлена не гипотиреозом, а какими-то другими факторами, и потому дальнейшее лечение левотироксином нецелесообразно.
- У пациентов со стойко сохраняющимся субклиническим гипотиреозом, которым решено не назначать левотироксин, функцию щитовидной железы целесообразно проверять 1 раз в 6 месяцев первые 2 года, а дальше 1 раз в год.
- Пациентам с субклиническим гипотиреозом, которым назначена заместительная терапия левотироксином, определение уровня тиреотропного гормона в крови рекомендуется проводить не реже 1 раза в год.

В рекомендациях по субклиническому гипотиреозу Европейской тиреоидной Ассоциации (2013) приводится следующий алгоритм лечения субклинического гипотиреоза **(рис. 95.1)**.

Приводим также алгоритм лечения субклинического гипортиреоза проф. В. В. Фадеева (2012), составленный в соответствии с современными международными рекомендациями **(рис. 95.2)**.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

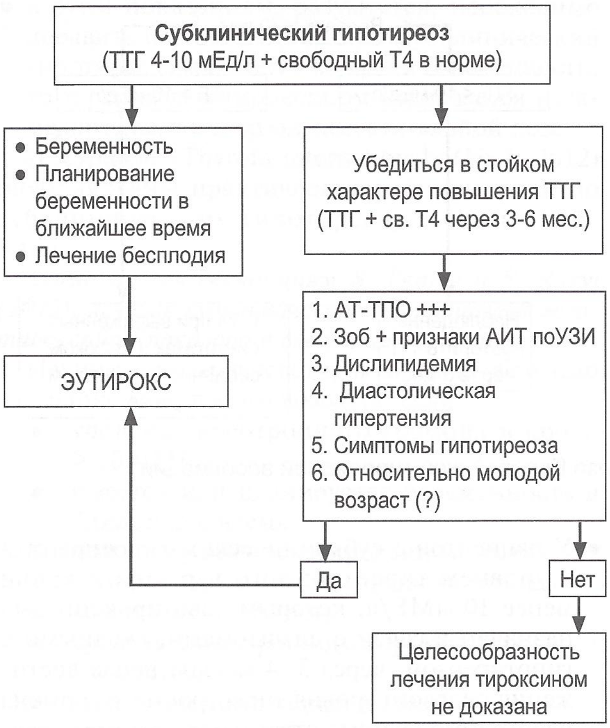


Рис. 95.2. Алгоритм лечения субклинического гипотиреоза (В.В.Фадеев, 2012).

Лечение гипотиреоза при беременности

В настоящее время хорошо известно, что дисфункция щитовидной железы оказывает негативное влияние на фертильность, исходы беременности, состояние плода и дальнейшее развитие новорожденного.

Гипотиреоз является одной из важнейших причин бесплодия у женщин.

Явный некомпенсированный гипотиреоз чрезвычайно негативно влияет на беременность и плод и ассоциируется с высоким риском таких акушерских осложнений, как преждевременные роды, гестационная гипертензия и преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты. Кроме того, гипотиреоз может вызвать задержку внутриутробного развития плода и даже его гибель. У новорожденных, родившихся от матерей с некомпенсированным гипотиреозом, чаще наблюдаются пороки развития.

В настоящее время широко проводятся исследования по влиянию субклинического гипотиреоза на течение беременности, формируется точка зрения о негативном влиянии субклинического гипотиреоза. Согласно исследованиям Monto M. (1981), Davis L. E. (1988), Leung A. S. (1993), беременность при субклиническом гипотиреозе может осложняться артериальной гипертензией и преэклампсией в 15% случаев, послеродовым кровотечением — у 3,5% пациенток.

Внутриутробную гибель плода авторы констатировали в 1,7% случаев, низкий вес — у 8,7% новорожденных.

Установлено также, что у эутиреоидных женщин, страдающих бессимптомным аутоиммунным тиреоидитом с циркулирующими в крови антителами к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину, риск спонтанного аборта в первом триместре беременности в 2–4 раза выше, чем у женщин без патологии щитовидной железы (Stagnaro-Green A. и соавт., 1990; Mecacci F. и соавт., 2000). По мнению Glinoer D. и соавт. (1997), у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и наличием в крови антитиреоидных антител не только повышен риск спонтанного прерывания беременности, но также увеличен риск развития гипотиреоза и послеродового тиреоидита.

Во время беременности происходят физиологические изменения щитовидной железы, о которых сказано в главе «Лечение тиреотоксикоза при беременности».

Компенсированный гипотиреоз (манифестный и субклинический) не является противопоказанием для беременности.

Распространенность гипотиреоза среди беременных женщин составляет в среднем 2–2,5%. Многие беременные женщины могли не знать о том, что они страдают заболеванием щитовидной железы, тем более что симптомы ее дисфункции могут быть неяркими, неотчетливыми, неспецифичными, особенно это относится к нетяжелому течению гипотиреоза. Целесообразно тестировать функциональное состояние щитовидной железы у всех беременных женщин для своевременного выявления гипотиреоза и латентно протекающего аутоиммунного тиреоидита, определяя содержание в крови тиреотропного гормона, свободного тироксина и наличие антитиреоидных антител. Однако единого мнения о необходимости обязательного скрининга всех беременных для выявления дисфункции щитовидной железы пока нет.

В 2002 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендовала рутинный скрининг беременных женщин для выявления дисфункции щитовидной железы. В рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации (2011) и Американского эндокринологического общества (2012) по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности универсальный скрининг

Таблица 95.2. Группы риска, в которых рекомендуется скрининговая оценка функции щитовидной железы среди беременных и планирующих беременность женщин (Рекомендации Американского эндокринологического общества по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности, 2012)

1. Возраст старше 30 лет
2. Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний и гипотиреоза
3. Зоб
4. Носительство антител к щитовидной железе
5. Симптомы или проявления гипотиреоза
6. Сахарный диабет 1 типа или аутоиммунные заболевания
7. Бесплодие
8. Прерывание беременности или преждевременные роды в анамнезе
9. Облучение области головы и шеи, а также хирургические вмешательства на щитовидной железе в анамнезе
10. Прием левотироксина
11. Проживание в регионе йодного дефицита

нарушений функции щитовидной железы среди беременных не рекомендуется, но его надо проводить в группах риска (табл. 95.2).

В Руководстве Американской тиреоидной ассоциации «Диагностика и ведение нарушений функции щитовидной железы во время беременности» (2011) приводятся референсные диапазоны уровня тиреотропного гормона в крови здоровых беременных женщин:

I триместр — 0,1–2,5 мМЕ/л;
II триместр — 0,2–3,0 мМЕ/л;
III триместр — 0,3–3,0 мМЕ/л.

В этих же рекомендациях приводятся характеристики соответствующего тиреоидного статуса беременных женщин в зависимости от уровня в крови тиреотропного гормона и свободного тироксина:

- *манифестный гипотиреоз* — диагностируется при повышении уровня тиреотропного гормона выше 2,5 мМЕ/л в I триместре беременности и выше 3,0 мМЕ/л во II и III триместре при снижении уровня свободного тироксина T_4. У женщин, имеющих уровень тиреотропного гормона в крови больше 10,0 мМЕ/л, независимо от содержания свободного тироксина T_4, также устанавливается диагноз манифестного гипотиреоза;
- *субклинический гипотиреоз* диагностируется, если уровень тиреотропного гормона в крови находится в пределах 2,5–10,0 мМЕ/л при нормальном содержании свободного тироксина T_4;
- *изолированная гипотироксинемия (транзиторная гестационная гипотироксинемия*) диагностируется при нормальном уровне тиреотропного гормона в крови в сочетании с уровнем свободного тироксина T_4, лежащего ниже 5–10-й перцентили референсного интервала.

Влияние изолированной гипотироксинемии на плод в настоящее время активно изучается. В исследовании Pop V. J. и соавт. (2010) показано снижение результатов психомоторных тестов у детей, рожденных матерями с изолированной гипотироксинемией. Имеются сообщения о том, что Общество здоровья матери и плода Национального института здоровья (Великобритания) проводит многоцентровое рандомизированное клиническое исследование для оценки влияния лечения тироксином субклинического гипотиреоза и изолированной гипотироксинемии у беременных женщин на показатели интеллекта рожденных от них детей в возрасте 5 лет. Результаты исследования ожидаются.

В настоящее время лечение изолированной гипотироксинемии у беременных не рекомендуется.

Особенности лечения женщин с установленным диагнозом гипотиреоза и планирующих беременность

На стадии планирования беременности обязательна идеальная компенсация гипотиреоза, которая подразумевает уровень тиреотропного гормона в крови менее 2,5 мМЕ/л. В связи с этим необходимо скорректировать дозу левотироксина таким образом, чтобы можно было добиться рекомендованного уровня тиреотропного гормона в крови менее 2,5 мМЕ/л. Среднесуточная доза левотироксина, разумеется, индивидуальна и может составить 1,8 мкг/кг.

Пациенткам, страдающим субклиническим гипотиреозом и желающим иметь ребенка, лечение левотироксином на стадии планирования беременности должно проводиться обязательно, целью лечения является достижение уровня тиреотропного гормона в крови менее 2,5 мМЕ/л. Доза левотироксина для лечения субклинического гипотиреоза в среднем составит около 1 мкг/кг в сутки.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

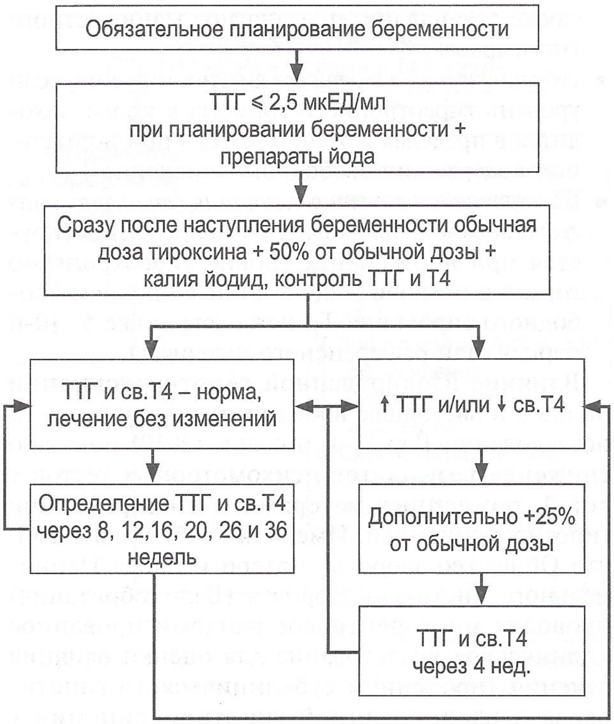


Рис. 95.3. Алгоритм обследования и лечения беременных с гипотиреозом, развившимся до беременности (А.В.Древаль, М.В.Шестакова, 2013).

Ведение пациенток с гипотиреозом во время беременности (с учетом клинических рекомендаций Американского эндокринологического общества 2012 г. и Американской тиреоидологической ассоциации 2011 г.):

1. Пациенткам с уже установленным диагнозом гипотиреоза при наступлении беременности сразу же необходимо увеличить суточную дозу левотироксина на 30%, а иногда и более (до 50%). Контроль уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина является обязательным. Оптимальным является уровень тиреотропного гормона в крови ниже 2,0–2,5 мМЕ/л (обычно 0,5–2,0 мМЕ/л), уровень свободного тироксина в крови — в верхней половине референсных значений. В качестве целевого уровня тиреотропного гормона можно воспользоваться вышеприведенными величинами для разных триместров беременности в норме.
2. Если манифестный гипотиреоз или субклинический гипотиреоз установлены во время беременности впервые, необходимо начать лечение левотироксином под контролем тиреотропного гормона в крови (целевой уровень ниже 2,5 мМЕ/л в I триместре или менее 3,0 мМЕ/л во II и III триместрах. Расчетная суточная доза левотироксина 2,3 мкг/кг/сут назначается сразу как при манифестном, так и при субклиническом гипотиреозе.
3. Рекомендуется, наряду с лечением левотироксином, принимать ежедневно 200–250 мкг йодида калия, что необходимо для обеспечения субстрата для синтеза тиреоидных гормонов щитовидной железой плода.
4. Во время беременности контроль уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина осуществляют каждые 4 недели до 16–20 недель и далее в 26 и 32 недели гестации.

Лечение гипотиреоза после родов

После родов доза левотироксина возвращается к дозе до беременности с обязательным контролем уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина в крови через 6 недель, 6 и 12 месяцев после родов.

Прием калия йодида продолжается весь период лактации в суточной дозе 250–300 мкг.

В заключение приводим алгоритмы лечения гипотиреоза при беременности по А. В. Древаль и М. В. Шестаковой (2013) **(рис 95.3 и 95.4).**

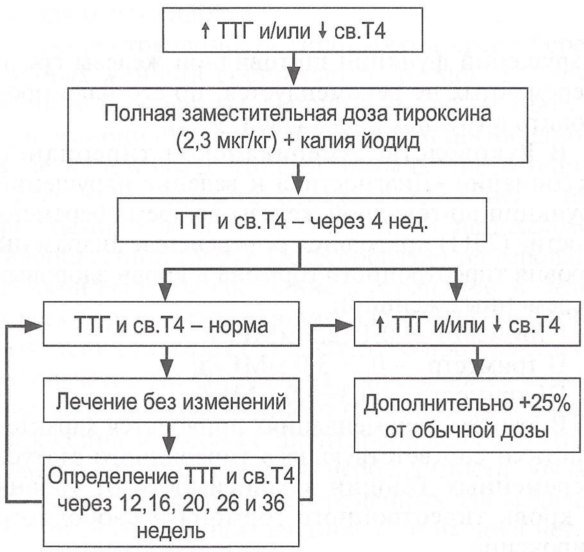


Рис. 95.4. Алгоритм обследования и лечения беременных с впервые выявленным гипотиреозом (А.В.Древаль, М.В.Шестакова, 2013).

96 Лечение гипотиреоидной комы

Гипотиреоидная кома — крайне тяжелое, жизнеопасное осложнение гипотиреоза, развивающееся вследствие резко выраженной недостаточности гормонов щитовидной железы, характеризующееся резчайшим обострением всех симптомов гипотиреоза и потерей сознания.

Кома может развиться при любой форме гипотиреоза (первичном, центральном или периферическом).

Гипотиреоидная кома встречается с частотой 0,22 случая на 1 млн. населения в год (Galofre, 1997).

Основные причины, приводящие к развитию гипотиреоидной комы:

- переохлаждение;
- инфекционно-воспалительные процессы, в частности пневмония (она протекает без лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза);
- хирургические вмешательства;
- инсульт, инфаркт миокарда;
- травмы;
- лечение седативными средствами, транквилизаторами, нейролептиками, снотворными, особенно при употреблении этих средств часто и в больших дозах;
- длительно недиагностированный гипотиреоз и, следовательно, длительное отсутствие лечения;
- несистематическое лечение гипотиреоза, прием заместительных средств в недостаточных дозах, особенно в холодную пору года;
- злоупотребление алкоголем, алкогольное опьянение;
- желудочно-кишечные и другие кровотечения;
- гипогликемия любого происхождения;
- гипоксия любого генеза.

Гипотиреоидная кома встречается очень редко и обычно у пожилых людей (преимущественно у женщин) с длительно недиагностированным и нелеченным гипотиреозом, чаще в холодное время года.

Необходимо отметить **основные патогенетические факторы** гипотиреоидной комы, так как их следует принимать во внимание при оказании неотложной помощи.

В основе патогенеза гипотиреоидной комы лежит тяжелое, прогрессирующее нарушение всех видов обмена, вызванное длительной недостаточностью щитовидной железы, что проявляется резким угнетением окислительных ферментативных процессов в ткани мозга, его гипоксией и угнетением дыхательного центра. Огромную роль играют выраженное токсическое действие накапливающейся в организме углекислоты из-за альвеолярной гиповентиляции, а также гипотермия, выраженная надпочечниковая и сердечно-сосудистая недостаточность с преимущественным снижением сердечного выброса.

Для гипотиреоидной комы характерна **следующая симптоматика**:

- постепенное развитие комы (прогрессирующие вялость, сонливость, постепенно сменяющиеся полной потерей сознания);
- кожа сухая, шелушащаяся, бледно-желтушная, холодная;
- температура тела значительно снижена («гипотермическая кома») вследствие низкого основного обмена и недостаточного образования тепловой энергии. Для выявления гипотермии нужен специальный термометр с градуировкой шкалы ниже 35 °С. Чем более выражена гипотермия, тем хуже прогноз. У 15—20% больных температура тела может быть нормальной;
- лицо пастозное, одутловатое, бледно-желтоватого цвета, характерен плотный отек кистей, голеней, стоп;
- выраженная брадикардия, глухость тонов сердца;
- артериальная гипотензия, возможно развитие левожелудочковой недостаточности;
- редкое дыхание;
- накопление в серозных полостях (в брюшной, плевральной, полости перикарда) муциноподобного вещества, что проявляется укорочением перкуторного звука в боковых отделах живота, расширением границ сердца, появлением зоны тупого перкуторного звука над легкими с исчезновением везикулярного дыхания в этой зоне (распознать этот синдром помогает УЗИ);
- снижение мышечного тонуса;
- резкое снижение и даже исчезновение сухожильных рефлексов;
- олигоанурия;
- атония гладкой мускулатуры, что проявляется синдромами острой задержки мочи или быстро развивающейся динамической и даже механической (мегаколон) кишечной непроходимости;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- лабораторные данные: анемия, увеличение СОЭ; резко снижено содержание Т3, Т4 в крови; исследование показателей кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови выявляет гиперкапнию и выраженный ацидоз, уменьшение парциального давления кислорода; возможна гипогликемия; характерна гипонатриемия; в крови снижено содержание кортизола и значительно увеличено содержание холестерина и β-липопротеинов;
- ЭКГ: низкий вольтаж, удлинение интервалов Q-T, P-R, уплощение зубца Т.

Непосредственными причинами смерти больных в гипотиреоидной коме являются нарастающая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

Лечебная программа

Лечебная программа при гипотиреоидной коме включает следующие направления:

1) применение глюкокортикоидных препаратов;
2) заместительная терапия тиреоидными гормонами;
3) борьба с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенотерапия;
4) устранение гипогликемии;
5) нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы;
6) устранение выраженной анемии;
7) устранение гипотермии;
8) лечение сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний и устранение других причин, которые привели к развитию комы.

Больные в состоянии гипотиреоидной комы должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации. Необходимо пунктировать кубитальную или подключичную вену и сразу взять кровь для определения содержания тироксина, трийодтиронина, тиреотропина, кортизола, глюкозы, натрия, хлоридов, газового состава, кислотно-щелочного равновесия. Однако к выведению больного из комы приступать следует немедленно, не дожидаясь результатов анализа. Необходимо также записать ЭКГ, произвести катетеризацию мочевого пузыря, проконсультировать больного у невропатолога.

Применение глюкокортикоидных препаратов

Разумеется, основой лечения гипотиреоидной комы является применение препаратов тиреоидных гормонов. Но необходимо учесть, что достаточно часто при гипотиреоидной коме имеются явления надпочечниковой недостаточности (она нередко исходно сочетается с гипотиреозом или может развиться в ходе постепенного прогрессирования тяжелого гипотиреоза, завершившегося гипотиреоидной комой).

Назначение больших доз препаратов тиреоидных гормонов при гипотиреоидной коме может вызвать резкое усиление имеющейся надпочечниковой недостаточности или провоцировать развитие потенциально возможной недостаточности коры надпочечников.

Учитывая вышеизложенное, наиболее целесообразно начать лечение гипотиреоидной комы с внутривенного введения глюкокортикоидов и параллельно с этим проводить терапию препаратами тиреоидных гормонов.

Наиболее оптимальным глюкокортикоидным препаратом является гидрокортизона гемисукцинат водорастворимый (солукортэф), который вводится внутривенно капельно, по 50—100 мг каждые 8 часов, суточная доза может составить 200—300 мг. При отсутствии водорастворимых препаратов гидрокортизона можно воспользоваться внутривенным введением преднизолона по 30—60 мг каждые 8 часов. Указанные дозы глюкокортикоидов применяются в течение 2—3 дней, затем в соответствии с состоянием пациента дозы глюкокортикоидов постепенно снижают.

Могут понадобиться и более высокие дозы глюкокортикоидных препаратов. Лечение проводится под контролем артериального давления.

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов является основой лечения гипотиреоидной комы и проводится одновременно с глюкокортикоидной терапией.

За рубежом существуют формы тиреоидных препаратов (левотироксина и лиотиронина — трийодтиронина) для внутривенного введения, и при лечении пациентов в гипотиреоидной коме тиреоидные гормоны вводят внутривенно. В нашей стране внутривенные формы тиреоидных препаратов отсутствуют, поэтому обсуждать методику их применения мы не будем.

Лечение препаратами тиреоидных гормонов проводится путем введения их в желудок через назогастральный зонд.

С. Б. Шустов и соавт. (2012) рекомендуют вводить через назогастральный зонд левотироксин в

дозе 100—150 мкг каждые 6 часов (400—600 мкг в первые сутки). Если в течение 2 суток не отмечено положительной клинической динамики (в частности, не отмечается повышение температуры тела по сравнению с исходной гипотермией), к лечению левотироксином добавляется введение через назогастральный зонд лиотиронина (трийодтиронина) в дозе 25 мкг однократно, а затем в той же дозе через 12 часов. В последующем дозу левотироксина постепенно снижают (на 1/3 от предшествующей суточной дозы) и постепенно доводят до обычной дозы, применяемой для заместительной терапии. Обычно улучшение наступает через 24—36 часов от начала применения тиреоидных гормонов.

Необходимо отметить, что при сопутствующей выраженной ишемической болезни сердца можно воздержаться от применения лиотиронина.

Борьба с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенотерапия

У больных, находящихся в гипотиреоидной коме, наблюдается постепенное урежение дыхания, альвеолярная гиповентиляция, развитие респираторного ацидоза. Для его устранения, улучшения легочной вентиляции налаживаются ингаляции увлажненного кислорода через носовые катетеры. Однако эти мероприятия неэффективны при развитии выраженного ацидоза. В этом случае необходимо перейти на искусственную вентиляцию легких.

Устранение гипогликемии

Нормализация уровня глюкозы в крови способствует улучшению функции головного мозга, миокарда, почек. Для устранения гипогликемии рекомендуется внутривенное введение 20—30 мл 40% раствора глюкозы.

Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы

У больных в гипотиреоидной коме развивается выраженная артериальная гипотензия, нередко — коллапс и явления левожелудочковой недостаточности. Однако решение о применении симпатотонических препаратов, особенно норадреналина, должно приниматься очень осторожно. На фоне лечения тиреоидными препаратами они могут вызвать развитие инфаркта миокарда и усугубить имеющуюся сердечную недостаточность или спровоцировать ее.

Для борьбы с коллапсом применяется внутривенное капельное введение глюкокортикоидов, реополиглюкина, полиглюкина, 5 % раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида. Объем инфузионной терапии сугубо индивидуален и зависит от показателей центрального венозного и артериального давления, диуреза, выраженности симптомов сердечной недостаточности и может составить от 0,5 до 1 л жидкости в сутки. Введение больших количеств жидкости может быть опасным из-за перегрузки сердца и усугубления сердечной недостаточности, поэтому внутривенно капельно не рекомендуется вводить более 1 л жидкости в сутки.

Вазопрессорный амин допмин следует применять только тогда, когда артериальная гипотензия рефрактерна к проводимой терапии, включая и глюкокортикоидные препараты (методика введения допмина описана в главе «Лечение кетоацидотической комы»).

Устранение выраженной анемии

При выраженной анемии, когда содержание гемоглобина падает до 50 г/л и ниже, необходимо производить переливание эритроцитарной массы, в наиболее тяжелых случаях даже повторно.

Купирование анемии уменьшает гипоксию органов и тканей, в том числе головного мозга, и способствует быстрейшему выходу из комы.

Лечение тиреоидными препаратами также способствует уменьшению анемии.

Устранение гипотермии

Прогрессирующее снижение температуры тела значительно ухудшает прогноз. Необходимо укрыть больного теплыми одеялами, а также медленно повышать комнатную температуру (на 1°С в час), но не выше 25°С. Активное обогревание больного грелками, лампами, бутылками с горячей водой не рекомендуется, потому что при этом происходит периферическая вазодилатация, что ухудшает гемодинамику внутренних органов и вызывает развитие коллапса. В дальнейшем по мере проявления эффекта тиреоидных гормонов температура тела постепенно повышается.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний и устранение других причин гипотиреоидной комы

Для борьбы с инфекционно-воспалительными процессами и пневмониями проводится лечение антибиотиками широкого спектра действия, однако их дозы до выхода больного из комы могут быть снижены, учитывая замедление процессов метаболизма и выведения антибиотиков из организма.

Для более быстрого выведения больных гипотиреозом из комы следует устранять причины, ее вызывающие (см. этиологию гипотиреоидной комы).

Во избежание развития комы следует своевременно диагностировать гипотиреоз, добиваться эутиреоидного состояния, проводить тщательную диспансеризацию больного и пожизненную заместительную терапию.

При отсутствии своевременного и адекватного лечения больные в гипотиреоидной коме умирают преимущественно от дыхательной и сердечной недостаточности, в некоторых случаях — от тампонады сердца вследствие большого скопления выпота в полости перикарда. Летальность от гипотиреоидной комы в последние годы снизилась с 80 до 50%.

97 Лечение тиреоидитов

Тиреоидиты — группа заболеваний щитовидной железы, различающихся по этиологии и патогенезу, но имеющих один общий признак — воспаление щитовидной железы.

Выделяют следующие *виды тиреоидитов* в зависимости от особенностей этиологии, патогенеза и клинических проявлений.

1. Острый гнойный и негнойный тиреоидит.
2. Подострый вирусный тиреоидит де Кервена.
3. Аутоиммунные тиреоидиты: а) хронический аутоиммунный лимфоцитарный тиреоидит Хашимото; б) послеродовый тиреоидит.
4. Хронические специфические тиреоидиты (туберкулезный, сифилитический, саркоидозный и др.).
5. Другие тиреоидиты (радиационный, паракankрозный, травматический, фиброзирующий тиреоидит Риделя). В настоящее время тиреоидит Риделя предложено исключить из группы тиреоидитов и рассматривать как одно из проявлений системного фиброзирующего синдрома Ормонда.

Лечение острого гнойного тиреоидита

Острый гнойный тиреоидит обусловлен проникновением в щитовидную железу инфекции гематогенным или лимфогенным путем и характеризуется развитием гнойного воспаления и даже иногда формированием абсцесса в щитовидной железе.

Острый гнойный тиреоидит — редкое заболевание щитовидной железы и составляет около 1% от всех ее заболеваний. Острый гнойный тиреоидит может развиться при сепсисе или локальном воспалительном процессе (гнойный тонзиллит, отит, пародонтит и др.). Описаны редкие ситуации прямого попадания инфекции и щитовидную железу при травме шеи.

Наиболее частыми *возбудителями острого гнойного тиреоидита* являются пиогенный стрептококк, золотистый стафилококк, кишечная палочка и др.

Заболевание характеризуется высокой температурой тела, острой болью в области щитовидной железы, отечностью, гиперемией кожи и местным повышением температуры в проекции воспаленного участка щитовидной железы, увеличением шейных лимфатических узлов, резким увеличением СОЭ, лейкоцитозом. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы выявляются нечетко ограниченные низкоэхогенные, в некоторых участках — анэхогенные зоны.

Через несколько дней в воспаленной щитовидной железе происходит развитие абсцесса и при пальпации щитовидной железы определяется флюктуация. При тонкоигольной аспирационной биопсии определяется гной в аспирате.

Лечение острого гнойного тиреоидита производится в отделении гнойной хирургии. Лечение должно начинаться как можно раньше в связи с распространением гнойного воспалительного процесса в средостение. Назначаются антибиотики широкого спектра действия парентерально (обычно внутривенно), при получении результатов определения чувствительности флоры пункционного аспирата к антибиотикам вносят поправки в антибактериальную терапию в зависимости от чувствительности микрофлоры. Необходимо своевременное вскрытие абсцесса щитовидной железы и его дренирование. В редких случаях при тяжелом течении и отсутствии эффекта от консервативного лечения производят удаление пораженной доли щитовидной железы.

Прогноз при адекватном лечении благоприятный, наступает полное выздоровление. Критерии выздоровления: отсутствие болей в области щитовидной железы, нормализация температуры тела, СОЭ, исчезновение лейкоцитоза, нормальные уровни содержания в крови тиреотропного гормона, свободного тироксина.

Лечение подострого тиреоидита

Подострый тиреоидит — воспалительное заболевание щитовидной железы вирусной этиологии, сопровождающееся деструкцией тиреоцитов, синдромом преходящего тиреотоксикоза с постепенным восстановлением тиреоидной функции практически у всех пациентов.

Подострый тиреоидит составляет около 2-5% всех заболеваний щитовидной железы, чаще встречается у женщин в возрасте 30-60 лет.

Подострый тиреоидит вызывается вирусной инфекцией (вирусами Коксаки, Эпштейна-Барра,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

аденовирусами, вирусом гриппа, кори, эпидемического паротита и др.). Существует определенная генетическая предрасположенность к подострому тиреоидиту, заболевание чаще развивается у лиц — носителей HLA-BW35 и DR5. В основе заболевания лежит внедрение вируса в щитовидную железу с последующей деструкцией тиреоцитов и развитием пролиферативного воспаления. Вследствие деструкции тиреоцитов и разрушения фолликулов щитовидной железы происходит выделение в кровь большого количества тиреоидных гормонов и развитие деструктивного транзиторного тиреотоксикоза.

Воспалительный процесс характеризуется инфильтрацией поврежденных участков щитовидной железы полиморфноядерными нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, формированием макрофагальных, гигантоклеточных гранулем. В дальнейшем в поврежденных участках щитовидной железы формируется фиброз разной степени выраженности.

Развитию подострого тиреоидита обычно предшествует эпизод острой респираторной вирусной инфекции (обычно за 3-4 недели до развития подострого тиреоидита).

Подострый тиреоидит характеризуется выраженными болями в области шеи (в проекции щитовидной железы) с иррадиацией в нижнюю челюсть, уши, усиливающимися при глотании, наклоне головы книзу или запрокидывании ее назад, при поворотах головы; затруднением при глотании, общей слабостью, повышением температуры тела. При пальпации щитовидная железа болезненна и уплотнена. Вначале болезненность может наблюдаться с одной стороны (при пальпации одной воспаленной доли, чаще правой), однако в дальнейшем может вовлекаться в патологический процесс вторая доля и тогда при пальпации будет резко болезненной вся щитовидная железа.

Приступая к лечению подострого тиреоидита, необходимо учесть, что в зависимости от функционального состояния щитовидной железы выделяют следующие стадии заболевания:

I — тиреотоксическая (она может продолжаться до 4-6 недель), обусловлена эта стадия деструкцией тиреоцитов и тиреоидных фолликулов и поступлением в кровь тиреоидных гормонов в большом количестве и тиреоглобулина. Тиреотоксическая стадия характеризуется появлением симптомов тиреотоксикоза (раздражительность, тремор пальцев вытянутых рук, мышечная слабость, потливость, сердцебиения, постоянное чувство жара, снижение массы тела). В этой фазе в крови определяется низкий уровень тиреотропного гормона, высокое содержание свободного тироксина, трийодтиронина.

II — эутиреоидная фаза (1-3 недели), эта фаза наступает при прекращении поступления избытка тиреоидных гормонов в кровь из разрушенных фолликулов щитовидной железы;

III — гипотиреоидная фаза (длительность 2-3 месяца, у некоторых пациентов даже до 6 месяцев), характеризуется транзиторным субклиническим, в некоторых случаях — манифестным гипотиреозом (см. главу «Лечение гипотиреоза»). Однако у 5% сохраняется стойкий гипотиреоз, нуждающийся в пожизненной заместительной терапии левотироксином;

IV — выздоровление с восстановлением нормальной функции щитовидной железы (стадия выздоровления может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев).

Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявляет при подостром тиреоидите гипоэхогенные зоны в одной или обеих долях с нечеткими контурами, отсутствие или снижение кровотока. В дальнейшем при адекватном успешном лечении акустическая плотность щитовидной железы и кровоток нормализуются.

Цель лечения подострого тиреоидита — быстрое купирование боли в области щитовидной железы, устранение воспалительного синдрома, предотвращение ранних и поздних рецидивов заболевания.

Основной метод лечения подострого тиреоидита при выраженной клинической картине и воспалительном синдроме — *глюкокортикостероидная терапия.*

Глюкокортикоиды обладают мощным противовоспалительным эффектом. Они подавляют синтез провоспалительных цитокинов и простагландинов, лейкотриенов, уменьшают проницаемость капилляров и отек воспаленной ткани, тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в зону воспаления, стабилизируют клеточные мембраны, угнетают синтез и пролиферацию коллагена.

В большинстве случаев начальная доза преднизолона составляет 30-40 мг в сутки. Уже через 24-48 часов после приема указанной дозы уменьшается боль в области шеи (или даже прекращается), улучшается самочувствие и начинает снижаться СОЭ (тест Крайля, является своего рода диагностическим критерием подострого тиреоидита). Эта доза преднизолона принимается в течение 2-3 недель до нормализации СОЭ и значительного улучшения состояния пациента, затем постепенно снижается на 5 мг в 5-7 дней до поддерживающей 2,5-5 мг в сутки и далее до полной отмены. В целом длительность лечения

преднизолоном составляет 2-3 месяца.

Важно помнить, что быстрое снижение дозы преднизолона или быстрое прекращение лечения может вызвать рецидив подострого тиреоидита, который купировать иногда бывает достаточно сложно.

Для устранения симптоматики деструктивного тиреотоксикоза рекомендуется применение β-адреноблокаторов в индивидуально подобранной дозе (под контролем артериального давления, частоты сокращений сердца).

Антитиреоидные препараты не показаны, так как в ходе лечения глюкокортикоидами деструкция тиреоцитов и тиреоидных фолликулов постепенно исчезает и тиреотоксикоз приобретает транзиторный характер. К тому же лечение тиреостатиками может усугубить снижение функции щитовидной железы в дальнейшем в гипотиреоидной фазе.

При развитии гипотиреоидной фазы следует оценить выраженность гипотиреоза и если речь идет о субклиническом гипотиреозе, то лечение левотироксином не назначают.

В клинических рекомендациях «Эндокринология» Российской Ассоциации эндокринологов (2012) указывается, что при развитии манифестного гипотиреоза показана заместительная терапия левотироксином в суточной дозе 1,6-1,8 мкг/кг массы тела в течение 6-8 недель. Затем рекомендуется левотироксин отменить и через 4-6 недель проверить уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина в крови. В случае развития стойкого гипотиреоза (это бывает редко и обычно при часто рецидивирующем подостром тиреоидите) лечение левотироксином проводится постоянно.

При легких вариантах подострого течения с умеренным болевым синдромом, небольшим увеличением СОЭ можно попытаться не применять глюкокортикоидные препараты, а применить нестероидные противовоспалительные средства (лучше селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 нимесулид, мелоксикам, эторикоксиб — они реже вызывают побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта). Нестероидные противовоспалительные препараты применяют в средних или даже максимальных терапевтических дозах в течение 10-14 дней, после достижения лечебного эффекта доза постепенно снижается до полной отмены. Продолжительность лечения может составить 4-6 недель.

Антибиотики и противовирусные средства в лечении подострого тиреоидита не применяются.

В крайне редких случаях при многолетнем непрерывно рецидивирующем течении с сохранением постоянного болевого синдрома проводится тиреоидэктомия с последующей пожизненной заместительной терапией левотироксином.

В целом прогноз при подостром тиреоидите благоприятный — выздоровление наступает у 95% больных, гипотиреоз первичный, постоянный — развивается у 5% больных.

Лечение аутоиммунного тиреоидита

Хронический аутоиммунный тиреоидит — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание щитовидной железы, сопровождающееся ее лимфоцитарной инфильтрацией с последующим замещением фиброзной тканью, являющееся наиболее частой причиной первичного гипотиреоза. Точных данных о частоте заболевания нет. С. Б. Шустов и соавт. (2012) указывают, что распространенность аутоиммунного тиреоидита среди детей колеблется от 0,1 до 1,2%, а у женщин старше 60 лет достигает 6-11%. Заболевание развивается чаще всего в возрасте 30-50 лет, женщины в 4-10 раз болеют чаще, чем мужчины.

Существует генетическая предрасположенность к развитию аутоиммунного тиреоидита. В пользу этого свидетельствует наличие семейных форм заболевания, одновременное развитие аутоиммунного тиреоидита у 30-60% однояйцевых близнецов, обнаружение в крови антитиреоидных антител у 50% родственников пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, ассоциация развития заболевания с гаплотипами HLA DR3, DR5, B8, DQW7.

Развитию хронического аутоиммунного тиреоидита способствуют некоторые внешние факторы (воздействие малых доз ионизирующей радиации, неблагоприятная экологическая среда); лечение препаратами лития, амиодарона, интерферона; длительный прием избыточного количества йода (десятки-сотни миллиграммов, в клинической практике это наблюдается редко).

В основе развития хронического аутоиммунного тиреоидита лежит генетический дефект иммунного ответа с развитием аутоагрессии иммунокомпетентных клеток против щитовидной железы.

Основные *патогенетические факторы* аутоиммунного тиреоидита:

- снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров, активация Т-лимфоцитов-хелперов и В-лимфоцитов;
- гиперпродукция антитиреоидных антител;
- повреждающее воздействие на щитовидную железу цитокинов и цитотоксических Т-лимфоцитов;
- активация апоптоза тиреоцитов.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Основные антитиреоидные антитела, вырабатывающиеся при аутоиммунном тиреоидите:

- антитела к тиреоглобулину (в кооперации с Т-лимфоцитами-киллерами вызывают их активацию, при этом выделяются цитокины, вызывающие повреждение щитовидной железы);
- антитела к тиреоидной пероксидазе (микросомальной фракции фолликулярного эпителия) — угнетают активность фермента пероксидазы, что нарушает синтез тиреоидных гормонов; кроме того, антитела к тиреоидной пероксидазе в кооперации с комплементом лизируют тиреоциты;
- антитела к рецепторам тиреотропного гормона: блокирующие — вызывают атрофию щитовидной железы и гипотиреоз; стимулирующие — участвуют в развитии транзиторного гипертиреоза (он бывает редко, приблизительно у 3-5% пациентов и больше обусловлен деструкцией тиреоцитов и выходом в избыточном количестве тиреоидных гормонов в кровь);
- антитела цитотоксические — повреждают щитовидную железу;
- антитела ростстимулирующие — вызывают гипертрофию щитовидной железы;
- антитела к натрий-йодному симпортеру — нарушают захват йода щитовидной железой.

При лечении аутоиммунного тиреоидита необходимо принимать во внимание клинические его варианты, представленные в классификации.

Классификация АИТ:

I. По нозологическому принципу:
- АИТ как самостоятельное заболевание;
- АИТ в сочетании с другой патологией щитовидной железы (диффузным токсическим зобом, подострым тиреоидитом, узловым зобом);
- АИТ как компонент полиэндокринного аутоиммунного синдрома;
- АИТ как проявление системного аутоиммунного заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.);
- АИТ послеродовый;
- АИТ ювенильный.

II. В зависимости от размеров щитовидной железы:
- гипертрофическая форма;
- атрофическая форма;
- форма с нормальными размерами щитовидной железы.

III. В зависимости от функции щитовидной железы:
- АИТ с эутиреозом;
- АИТ с гипотиреозом;
- АИТ с преходящим гипотиреозом.

IV. По клиническому течению:
- клинически выраженный;
- латентный.

V. По распространенности процесса:
- диффузный;
- очаговый (распознается с помощью УЗИ).

До развития гипотиреоза клинические проявления аутоиммунного тиреоидита обычно выражены незначительно. Могут быть такие проявления, как ощущение сдавления в области шеи, затруднения при глотании (как правило, при гипертрофической форме); диффузное увеличение щитовидной железы при гипертрофической форме и невозможность прощупать ее при атрофической форме; плотность и сохранение подвижности щитовидной железы при пальпации; отсутствие регионарной лимфаденопатии.

Основная клиническая значимость аутоиммунного тиреоидита заключается в развитии первичного гипотиреоза (субклинического или манифестного) спустя многие годы.

Характерными *УЗ-признаками аутоиммунного тиреоидита* являются:

- диффузная (реже очаговая — при очаговом варианте АИТ) гипоэхогенность, акустическая неоднородность щитовидной железы; наличие псевдоузлов;
- увеличение объема щитовидной железы при гипертрофической форме, резкое уменьшение при атрофической форме.

Общепринятыми *диагностическими критериями аутоиммунного тиреоидита* являются:

1) обнаружение в крови диагностически значимых уровней антитиреоидных антител (наибольшее диагностическое значение имеют антитела к тиреоидной пероксидазе);
2) наличие характерной ультразвуковой картины щитовидной железы (гипоэхогенность);
3) диагностированный первичный субклинический или манифестный гипотиреоз; субклинический гипотиреоз характеризуется высоким уровнем тиреотропного гормона и нормальным содержанием свободного тироксина в крови; для манифестного гипотиреоза характерны высокий уровень тиреотропного гормона и низкое содержание свободного тироксина в крови и наличие четкой клинической картины гипотиреоза.

Наличие у пациента сочетания указанных трех принаков (критериев) делает диагноз аутоиммунного тиреоидита несомненным.

Наличие первых двух из трех критериев позволяет диагностировать аутоиммунный тиреоидит при отсутствии гипотиреоза. Сочетание гипотиреоза с любым из первых двух критериев позво-

ляет диагностировать аутоиммунный тиреоидит, лежащий в основе гипотиреоза.

Аутоиммунный тиреоидит не является жизнеугрожающим заболеванием, но он медленно прогрессирует и на каком-то определенном этапе приводит к развитию первичного гипотиреоза. В этом заключается, прежде всего, клиническое и социальное значение данного заболевания.

Специфического лечения аутоиммунного тиреоидита, которое надежно могло бы подавить аутоиммунный процесс в щитовидной железе, прекратить его прогрессирование и предотвратить развитие гипотиреоза, в настоящее время не существует. Глюкокортикоидная терапия подавляет его на определенный период и даже может нормализовать титры антитиреоидных антител, но после отмены глюкокортикоидов аутоиммунный процесс в щитовидной железе вновь возобновляется.

В настоящее время единственным общепринятым методом лечения аутоиммунного тиреоидита является *заместительная терапия препаратами гормонов щитовидной железы* при развившемся гипотиреозе.

Тактика лечения манифестного и субклинического гипотиреоза изложена в соответствующих главах руководства.

При гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита и очень большом увеличении щитовидной железы с признаками компрессии шеи может быть показано *хирургическое лечение.*

При развитии фазы деструктивного тиреотоксикоза лечение тиреостатиками не проводится, тиреотоксикоз носит преходящий характер. Обычно рекомендуют лечение β-адреноблокаторами.

Лечение послеродового тиреоидита

Послеродовый тиреоидит — аутоиммунное заболевание щитовидной железы, развивающееся у женщин в послеродовом периоде, морфологически характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией, проявляющееся клинической сменой фаз транзиторного тиреотоксикоза и гипотиреоза.

Послеродовый гипотиреоз развивается на протяжении года после предшествующих родов у 5-10% женщин.

Риск развития послеродового тиреоидита возрастает в 3 раза при сахарном диабете 1 типа и при других аутоиммунных заболеваниях, а также при высоком уровне тиреоглобулина в крови по сравнению с женщинами, не имеющими указанных заболеваний. Наблюдается ассоциация послеродового тиреоидита с гаплотипами HLA-DR3 и DR5.

Основные клинические особенности и особенности лечения послеродового тиреоидита

1. Развитие *транзиторного тиреотоксикоза* через 1-3 месяца после родов. Тиреотоксикоз имеет деструктивный генез и легкое клиническое течение. Может отмечаться некоторое безболезненное увеличение щитовидной железы. В крови отмечается низкое содержание тиреотропного гормона и повышение уровня свободного тироксина и трийодтиронина. Лечение тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита тиреостатиками не производится. При наличии симптоматики, беспокоящей пациентку (раздражительность, потливость, сердцебиения, некоторое снижение массы тела) назначают β-адреноблокаторы в индивидуально подобранной дозе, лечение продолжается около 1-2 месяцев, затем постепенно β-адреноблокаторы отменяют. Длительность тиреотоксической фазы индивидуальна, но она может продолжаться от 2 до 4 месяцев, затем симптомы тиреотоксикоза исчезают, на непродолжительное время нормализуются уровни тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона в крови. Правда, у некоторых пациенток уровень тиреотропного гормона может сохраняться ниже нормы. После исчезновения симптомов тиреотоксикоза и нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови наблюдается клиническое состояние эутиреоза в течение 1-2 месяцев.
2. Развитие *транзиторного гипотиреоза* — эта фаза сменяет тиреотоксическую фазу, характеризуется субклиническим или манифестным гипотиреозом. При манифестном гипотиреозе назначается заместительная терапия левотироксином. Через 6 месяцев лечения можно попытаться отменить левотироксин, через 4-6 недель после его отмены проверить в крови содержание тиреотропного гормона и свободного тироксина. Если функция щитовидной железы восстановилась, лечение левотироксином далее не возобновляют. При сохранении гипотиреоза вновь назначают левотироксин, а через 3-6 месяцев снова можно попытаться его отменить. Сохранение гипотиреоза может указывать на то, что, вероятно, гипотиреоз переходит в постоянную форму и нужна пожизненная терапия левотироксином. Однако у большинства пациенток после 3-4 месяцев существования гипотиреоза наступает выздоровление с сохранением стойкого эутиреоза.
3. Важно отметить, что при послеродовом тиреоидите в крови определяются *антитела к тиреоидной пероксидазе* и отсутствуют антитела к рецепторам тиреотропного гормона.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

4. Могут наблюдаться отличия от классического течения послеродового тиреоидита:
- послеродовый тиреоидит может протекать в виде монофазного тиреотоксического варианта (у 20% пациенток) или монофазного гипотиреоидного варианта (у 45% пациенток);
- монофазный гипотиреоидный вариант в дальнейшем часто (у 25-30% женщин) переходит в стойкий гипотиреоз.

Приводим основные положения по ведению пациенток с послеродовым тиреоидитом согласно клиническим рекомендациям эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности.

- У женщин-носительниц антител к тиреоидной пероксидазе рекомендуется определение уровня тиреотропного гормона в крови на 6-12-й неделе беременности, а также через 6 месяцев после родов и при наличии клинических показаний.
- В связи с тем, что распространенность послеродового тиреоидита среди женщин с сахарным диабетом 1 типа, болезнью Грейвса-Базедова в стадии ремиссии и при хроническом вирусном гепатите выше по сравнению с общей популяцией, им рекомендуется скрининговое определение уровня тиреотропного гормона в крови через 3 и 6 месяцев после родов.
- У женщин с послеродовым тиреоидитом в анамнезе значительно увеличен риск развития стойкого первичного гипотиреоза в течение 5-10 лет после перенесенного послеродового тиреоидита. Поэтому у них рекомендуется ежегодное определение уровня тиреотропного гормона в крови.
- У женщин с бессимптомным послеродовым тиреоидитом при величине тиреотропного гормона выше нормы, но не больше 10 мМЕ/л, если не планируется очередная беременность, назначение лечения не обязательно, необходимо повторить определение уровня тиреотропного гормона в крови. Если сохраняется повышенное содержание тиреотропного гормона в крови, показано назначение левотироксина. Если повышение уровня тиреотропного гормона в крови сопровождается симптоматикой гипотиреоза или планируется беременность, показано назначение левотироксина.

Лечение фиброзного тиреоидита

Фиброзный тиреоидит Риделя — хроническое заболевание щитовидной железы неизвестной этиологии, характеризующееся интенсивным развитием в щитовидной железе фиброза с последующим его распространением на окружающие ткани.

В настоящее время фиброзный тиреоидит рассматривается как одно из проявлений системного *фиброзирующего синдрома Ормонда*, так как фиброзный тиреоидит, как правило, сочетается с медиастинальным и перитонеальным фиброзом, склерозирующим холангитом, ретробульбарным фиброзом.

Фиброзный тиреоидит Риделя *клинически проявляется* следующими симптомами:
- ощущение давления в области шеи, затруднения при глотании, дисфагия, кашель, охриплость голоса;
- при пальпации щитовидная железа чрезвычайно плотна («деревянистая», «каменная» плотность), спаяна с трахеей и мягкими тканями шеи (требуется дифференциальная диагностика с раком щитовидной железы);
- у большинства пациентов долго сохраняется эутиреоз, но у 30-40% пациентов постепенно развивается гипотиреоз;
- с помощью магнитно-резонансной томографии обнаруживается инвазия фиброза в трахею, мышцы шеи, пищевод.

Основным методом лечения фиброзного тиреоидита является оперативное лечение — тиреоидэктомия, так как обычно имеется компрессия окружающих тканей, с последующей заместительной терапией левотироксином пожизненно.

98 Лечение аутоиммунной офтальмопатии

Аутоиммунная (эндокринная) офтальмопатия — аутоиммуновоспалительное органоспецифическое заболевание, генетически детерминированное, характеризующееся воспалением, набуханием и увеличением экстраокулярных мышц, ретробульбарной жировой и соединительной ткани, проявляющееся:

- экзофтальмом;
- периорбитальным отеком;
- нарушением функции глазодвигательных мышц;
- инъекцией конъюнктивы;
- поражением роговицы;
- поражением диска зрительного нерва;
- нарушением зрения.

Наиболее часто аутоиммунная офтальмопатия встречается при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы: в 60–90 % случаев диагностируется при диффузном токсическом зобе; в 5–10 % случаев при аутоиммунном тиреоидите; в 5–10 % случаев у людей без признаков патологии щитовидной железы (А. Ф. Бровкина, 2004; Wiersinga W. M., 2005). Иногда аутоиммунная офтальмопатия развивается у больных идиопатическим гипотиреозом. Женщины болеют аутоиммунной офтальмопатией в 2–3 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Точных данных о частоте аутоиммунной офтальмопатии не существует. По данным Bartley G. B. (1994), частота новых случаев аутоиммунной офтальмопатии составила в штате Миссисипи (США) 16 на 100 000 населения в год для женщин и 2,9 случая на 100 000 в год для мужчин. Отмечены два возрастных пика заболеваемости: в 40–44 года и в 60–64 года у женщин, в 45–49 лет и в 65–69 лет у мужчин. Большинство специалистов считают, что аутоиммунная офтальмопатия наиболее часто развивается после 32 лет.

При наличии аутоиммунной офтальмопатии необходимо прежде всего доказать или исключить наличие диффузного токсического зоба. Следует отметить, что характер хронологической связи между этими двумя заболеваниями может быть разным. Чаще всего аутоиммунная офтальмопатия уже существует в момент постановки диагноза токсического зоба, но может ему предшествовать или развиться уже после того, как пациент заболел диффузным токсическим зобом.

Аутоиммунная офтальмопатия, как правило, двусторонняя, но возможна и односторонняя локализация (в этой ситуации необходимо исключать ретробульбарную опухоль). У некоторых пациентов с диффузным токсическим зобом аутоиммунная офтальмопатия вначале может быть односторонняя, затем становится двусторонней.

Патогенез аутоиммунной офтальмопатии многогранен и продолжает изучаться. Существуют данные в отношении генетической детерминированности этого заболевания. Установлена ассоциация аутоиммунной офтальмопатии с антигенами HLA-B8, Dpw2, A2, DR4, DR3 и др.

В основе патогенеза аутоиммунной офтальмопатии лежат следующие факторы:

- аутоиммунное воспаление и активация адипогенеза в ретробульбарной клетчатке, увеличение в ней количества гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, пролиферации жировой ткани;
- значительное увеличение осмотического давления и отек ретробульбарной сетчатки, увеличение ее объема с последующим экзофтальмом;
- поражение глазодвигательных мышц, увеличение их объема, нарушение функции;
- нейропатия зрительного нерва.

Главными антигенами, запускающими аутоиммунный процесс, являются протеин рецептора тиреотропного гормона (эти рецепторы широко представлены в ретробульбарной клетчатке) и антиген глазодвигательных мышц с молекулярной массой 64 кДа. В последние годы стали придавать большое значение рецепторам инсулиноподобного фактора роста 1, который экспрессируется орбитальными фибробластами.

В условиях дефицита Т-супрессорной функции лимфоцитов (большей частью врожденного характера) растормаживаются Т-лимфоциты-хелперы и начинается интенсивный синтез антител к указанным антигенам, развивается аутоиммунный воспалительный процесс в ретробульбарной клетчатке, глазодвигательных мышцах с выделением большого количества провоспалительных и фиброзогенных медиаторов и цитокинов.

В настоящее время сформировалось представление о ключевой роли орбитальных фибробластов в развитии аутоиммунной офтальмопатии:

- активированные цитокинами, интерфероном-γ, фактором некроза-α, ИЛ-1 орбитальные фи-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 98.1. Счет клинической активности эндокринной офтальмопатии (Mourits M. P., 1997)

Симптом	Комментарий
Спонтанная орбитальная боль	Отмечается болезненное чувство давления за глазами (субъективный симптом, основан на жалобах пациента)
Боль при движении глазных яблок	Болезненные и неприятные ощущения при попытках посмотреть вверх, в стороны или вниз (субъективный симптом, основан на жалобах пациента)
Отек век как следствие активного воспаления	Выделяют легкий, умеренный и выраженный отек. Легкий отек сопровождается лишь пролабированием жира, что приводит к утолщению кожи. В случае умеренного отека отсутствует напряжение тканей, кожная складка образуется только на верхнем веке. При развитии тяжелого отека появляется напряжение тканей вокруг глаз, отмечается наличие складок на верхнем и нижнем веках
Эритема век, являющаяся следствием воспаления	Обычно она не является трудной для диагностики. Следует обращать внимание лишь на то, что гиперемия нижних век может быть связана с блефаритом
Инъекция конъюнктивы как следствие воспаления и активности процесса	Оценка симптома должна проводиться без предварительного закапывания глазных капель и без использования щелевой лампы. Достоверная инъекция склер должна занимать не более 50 % поверхности всей конъюнктивы, за исключением складки (plica) и слезного мешка
Хемоз (белый или красный)	Отек конъюнктивы глазного яблока означает вовлечение в процесс слизистой оболочки глаза
Воспаление и отек слезного мешка (caruncula) и складки (plica)	Карункула в норме желто-розового цвета, находится медиально от складки. Наличие проптоза может вызвать пролабирование ее вперед, но это не является признаком воспаления. Если же складка или слезный мешок отечны, гиперемированы и пролабируют сквозь закрытые веки, это служит симптомом явного воспаления

Примечание: Каждый симптом оценивается по 1 баллу. Если сумма баллов ≥ 3, то ЭОП считается активной.

бробласты вырабатывают большое количество гидрофильного гиалуронана и PGE2, которые накапливаются между интактными мышечными волокнами глазодвигательных мышц и в ретробульбарной клетчатке, притягивают воду, увеличивают объем этих тканей;

- орбитальные фибробласты продуцируют ИЛ-6, который усиливает созревание В-лимфоцитов и продукцию антител к рецепторам тиреотропного гормона;
- орбитальные фибробласты вырабатывают трансформирующий фактор роста-β, который стимулирует продукцию гиалуронана, способствует трансформации фибробластов в миофибробласты, участвующие в развитии фиброза в ретробульбарной клетчатке и глазодвигательных мышцах, особенно на поздних стадиях болезни;
- орбитальные фибробласты (субпопуляция, не содержащая маркер Thyl-1 на своей поверхности) превращаются в преадипоциты, дифференцирующиеся далее в зрелые адипоциты, экспрессирующие на своей поверхности рецепторы к тиреотропному гормону. Таким образом, орбитальные фибробласты поддерживают аутоиммунный процесс и способствуют пролиферации жировой ткани в ретробульбарной клетчатке.

Большинство клинических симптомов при аутоиммунной офтальмопатии являются отражением увеличения объема мягких тканей орбиты и увеличением внутриорбитального давления; все это обусловлено накоплением гидрофильных гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, отеком, усиленным адипогенезом. У большинства пациентов увеличены в объеме и ретробульбарная клетчатка, и экстраокулярные мышцы. Н. А. Петунина (2012) указывает, что у пациентов до 40 лет преимущественно в патологический процесс вовлечена ретробульбарная клетчатка, а у пациентов старше 60 лет — преимущественно глазодвигательные мышцы. При выраженных изменениях ретроорбитальной клетчатки и глазодвигательных мышц значительно увеличивается риск компрессии зрительного нерва.

Для оптимизации лечения аутоиммунной офтальмопатии Европейская группа по лечению эндокринной офтальмопатии (EUGOGO — European Group on Graves orbitopathy) предложила использовать протокол, основанный на определении степени активности воспалительного процесса. Для оценки клинической активности офтальмопатии применяется метод Mourits M. P. (1997) — клинический счет активности по 7 симптомам, каждый из симптомов оценивается в 1 балл (табл. 98.1).

Табл. 98.2. Классификация степеней тяжести эндокринной офтальмопатии (EUGOGO)

Степень тяжести	Характеристика
ЭОП, угрожающая потерей зрения	Пациенты с оптической нейропатией и/или повреждением роговицы; требуется экстренное лечение
ЭОП умеренной тяжести	Пациенты с ЭОП без угрозы потери зрения, у которых при существенном ухудшении качества жизни оправдано иммуносупрессивное (при активной ЭОП) или хирургическое лечение (при неактивной ЭОП). Пациенты с умеренной ЭОП имеют 1 или более из следующих признаков: ретракция века ≥ 2 мм; умеренные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм ≥ 3 мм выше нормы для соответствующего пола и расы, непостоянная или постоянная диплопия
Легкая ЭОП	Пациенты с незначительным снижением качества жизни, когда иммуносупрессивное и хирургическое лечение не оправдано. Пациенты, имеющие 1 или более из следующих признаков: ретракция века < 2 мм; незначительные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм выше нормы для пола и расы < 3 мм; транзиторная диплопия или отсутствие диплопии; поражение роговицы с положительным эффектом при лечении глазными мазями

Сумма баллов 3 и более (максимальное количество баллов может быть 7) свидетельствует об активности воспалительного процесса и является показанием к назначению противовоспалительной терапии.

Европейская группа по лечению эндокринной офтальмопатии (EUGOGO, 2008) предложила классификацию аутоиммунной (эндокринной) офтальмопатии по степени тяжести, что необходимо также учитывать при выборе лечебных мероприятий. Эта классификация представлена в табл. 98.2.

Многие эндокринологи оценивают степень тяжести аутоиммунной (эндокринной) офтальмопатии в соответствии с классификацией NOSPECS (1992) — модифицированной классификацией G. Werner и Американской тиреоидологической ассоциации (табл. 98. 3).

Классификация выделяет 6 классов офтальмопатии, характеризующих возможные клинические проявления аутоиммунной офтальмопатии с отражением степени их выраженности: О — признак отсутствует; a — минимальные изменения; b — изменения умеренно выраженные; c — изменения, выраженные значительно.

По классификации NOSPECS тяжелые формы аутоиммунной офтальмопатии: класс 2c; класс 3b или 3c; класс 4b или 4c; класс 5 — все степени; класс 6a (степени b и c рассматриваются как очень тяжелые).

При пользовании классификацией NOSPECS ее необходимо еще дополнять степенью (индексом) активности в баллах (см. выше).

Лечебная программа

Лечебная тактика при аутоиммунной офтальмопатии определяется степенью тяжести и активностью офтальмопатии, фазой ее развития, а также наличием сопутствующих заболеваний. Принято считать, что активная фаза аутоиммунного воспалительного процесса при аутоиммунной офтальмопатии продолжается около 6—12 месяцев. Далее начинают развиваться явления фиброза и лечение офтальмопатии становится значительно менее эффективным.

Лечебную программу при аутоиммунной офтальмопатии можно представить следующим образом.

1. Обязательное достижение эутиреоидного состояния.
2. Общие мероприятия.
3. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия:
 - лечение глюкокортикостероидными препаратами;
 - лечение циклоспорином;
 - лечение препаратами иммуноглобулина внутривенно.
4. Лечение аналогами соматостатина.
5. Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, гемосорбция).
6. Лечение электромагнитным излучением.
7. Телегамматерапия на область орбит.
8. Хирургическое лечение.
9. Лечение биологическими агентами (модификаторами иммунного ответа).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 98.3. Классификация аутоиммунной офтальмопатии NOSPECS

Класс	Стадия	Клинические проявления
0 (N)	Отсутствие патологических изменений со стороны глаз	
1 (O)	Ретракция верхнего века	
	a	незначительно выражены
	b	умеренно выражены
	c	резко выражены
2 (S)	Изменение мягких тканей орбиты (отек, инъекция конъюнктивы)	
	a	незначительно выражены
	b	умеренно выражены
	c	резко выражены
3 (P)	Экзофтальм (выпячивание глазных яблок)	
	a	незначительно выражен (3–4 мм больше нормы)
	b	умеренно выражен (5–7 мм больше нормы)
	c	резко выражен (= 8 мм)
4 (E)	Поражение мышц орбиты	
	a	диплопия без ограничения движений глазных яблок
	b	ограничение движений глазных яблок
	c	фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)	Поражение роговицы	
	a	сухость
	b	изъязвления
	c	помутнение, некроз, перфорация
6 (S)	Поражение зрительного нерва	
	a	незначительно выражено (острота зрения 1,0–0,3)
	b	умеренно выражено (острота зрения 0,3–0,1)
	c	резко выражено (менее 0,1)

Достижение эутиреоидного состояния

Обязательным условием успешного лечения аутоиммунной офтальмопатии является достижение эутиреоидного состояния (как при сочетании аутоиммунной офтальмопатии с диффузным токсическим зобом, так и при сочетании с гипотиреозом).

В консенсусе Европейской группы по лечению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) приводятся ссылки на рандомизированные клинические исследования L. Bartalena и соавт. (1989, 1998) и TaUstedt L. и соавт. (1992), согласно которым примерно у 15 % больных после терапии радиоактивным йодом манифестирует или прогрессирует аутоиммунная (эндокринная) офтальмопатия. Этот риск можно предотвратить коротким курсом лечения глюкокортикоидами внутрь в течение 2 месяцев после лечения радиоактивным йодом и своевременным назначением тироксина при развитии гипотиреоза. В Консенсусе рекомендуется следующая методика лечения глюкокортикоидами при активной офтальмопатии после радиойодтерапии: преднизолон внутрь в дозе 0,3—0,5 мг/кг в сутки ежедневно в течение 1—3 дней с постепенным снижением дозы в течение 2 месяцев и последующей его отменой. При неактивной офтальмопатии после радиойодтерапии курс глюкокортикостероидной терапии не проводится, особенно при отсутствии гипотиреоза и других факторов риска прогрессирования офтальмопатии (курение).

В Консенсусе по лечению офтальмопатии подчеркивается, что у всех пациентов с эндокринной офтальмопатией необходимо стремиться к достаточно быстрому достижению эутиреоза. Состояние эутиреоза уменьшает активность и прогрессирование офтальмопатии, способствует уменьшению ее клинических проявлений.

Общие мероприятия

Выполнение мероприятий, изложенных в этом разделе, является обязательным для всех пациентов с аутоиммунной офтальмопатией.

Курящие пациенты должны немедленно прекратить курение. Исследования, выполненные с позиций доказательной медицины, убедительно показали, что курение способствует прогрессированию офтальмопатии, снижает эффективность проводимых лечебных мероприятий, ухудшает прогноз.

Пациентам с аутоиммунной офтальмопатией носить солнцезащитные очки при наличии светобоязни, особенно в солнечную погоду. Рекомендуется использование искусственных слез (каждые 2—3 часа капать в глаза) или специальных гелей при высыхании роговицы.

Целесообразно применение глазных капель, содержащих β-адреноблокаторы (например, офтан-тимолол и др.), что позволяет уменьшить ретракцию верхнего века и снизить внутриглазное давление (как указывалось ранее, оно может повышаться при офтальмопатии).

При нерезко выраженных отеке, инъекции конъюнктивы, ощущении «песка в глазах» эффективными могут быть глазные капли с 0,1 % раствором дексаметазона или 0,5 % суспензией гидрокортизона, или глазные мази с гидрокортизоном.

Больным с выраженным лагофтальмом (широкой глазной щелью) для предупреждения высыхания роговицы во время ночного сна (при лагофтальме веки могут не полностью закрывать глаза) рекомендуется использование специальной увлажненной ленты на глаза.

Всем пациентам с офтальмопатией рекомендуется возвышенное положение головы во время сна, ограничение приема соли и жидкости. Иногда может быть полезна диуретическая терапия.

Указанные общие мероприятия особенно эффективны при легком течении аутоиммунной офтальмопатии. При легкой форме офтальмопатии лечение по сути ограничивается общими мероприятиями, тем более что легкая офтальмопатия при достижении эутиреоза может закончиться спонтанной ремиссией.

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия

Лечение глюкокортикостероидными препаратами

Глюкокортикостероиды являются препаратами, оказывающими влияние на основные патогенетические факторы аутоиммунной офтальмопатии.

Глюкокортикоиды проявляют следующие положительные эффекты:

- блокируют образование антител к рецепторам тиреотропного гормона и другим антигенам в ретробульбарной клетчатке и глазодвигательных мышцах;
- нормализуют функцию В- и Т-лимфоцитов, снижают активность нейтрофилов, моноцитов, макрофагов (в том числе орбитальных макрофагов);
- ингибируют высвобождение медиаторов воспалительного процесса, в том числе провоспалительных и фиброзогенных цитокинов;
- проявляют яркое иммуносупрессивное и противовоспалительное действие;
- снижают синтез глюкозаминогликанов и угнетают образование соединительной ткани в ретробульбарной клетчатке и глазодвигательных мышцах.

Под влиянием лечения глюкокортикоидами значительно улучшается течение аутоиммунной офтальмопатии, уменьшается объективная и субъективная симптоматика.

Показания для проведения иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами:

- тяжелая форма аутоиммунной офтальмопатии в активной фазе;
- оптическая нейропатия (обычно она наблюдается при тяжелой форме аутоиммунной офтальмопатии);
- умеренно тяжелая аутоиммунная офтальмопатия в активной фазе.

Наиболее выраженное положительное влияние глюкокортикоиды оказывают на оптическую нейропатию и мягкие ткани орбиты, меньшее — на функцию глазодвигательных мышц и экзофтальм.

Существует несколько методик лечения аутоиммунной офтальмопатии глюкокортикостероидами: пероральный прием, пульс-терапия и локальная терапия (ретробульбарные и субконъюнктивальные инъекции).

Пероральная терапия глюкокортикоидами

Лечение глюкокортикоидами внутрь можно рекомендовать пациентам со среднетяжелой (умеренно выраженной) офтальмопатией в активной фазе. Наиболее часто применяется преднизолон. Первоначальная суточная доза преднизолона составляет от 60 до 100 мг в сутки в зависимости от выраженности офтальмопатии. В Национальном руководстве России «Эндокринология» (2012) рекомендуется суточная доза от 40 до 80 мг преднизолона. Первоначальную суточную дозу преднизолона принимают около 2—3 недель, затем ее постепенно снижают и отменяют в течение 3—4 месяцев. По данным различных авторов, пероральный прием глюкокортикоидов эффективен лишь в 33—63% случаев активной офтальмопатии (Bartalena L., 2005; Kahaly G. J. и соавт., 2005; Macchia P. E. и соавт., 2001).

В ходе перорального лечения глюкокортикоидами возможно развитие побочных эффектов: кушингоидный синдром (диспластическое ожирение, багровое округлое лицо, полосы растяжения кожи красно-фиолетового цвета); артериальная гипертензия; эрозии и язвы гастродуоденальной зоны; мышечная слабость; нарушение толерантности к углеводам и даже гипергликемия, соответствующая критериям сахарного диабета (особенно у предрасположенных лиц); снижение минеральной плотности костной ткани (для профилактики остеопороза рекомендуется прием препаратов кальция).

Вместо преднизолона возможно применение метилпреднизолона (медрол, метипред), исходя из паритета: 5 мг преднизолона = 4 мг метилпреднизо-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лона. Метилпреднизолон реже вызывает эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

Внутривенная пульс-терапия метилпреднизолона ацетатом (медролом)

В настоящее время пульс-терапия метилпреднизолоном является наиболее эффективным методом и применяется обычно при тяжело протекающей, активной офтальмопатии, оптической нейропатии. Установлена более высокая эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном (до 80 %) по сравнению с пероральной терапией глюкокортикоидами (Kauppinen — Makelin R. и соавт., 2002; Kahaly G. J. и соавт., 2005 и др.).

Единой методики пульс-терапии метилпреднизолоном не существует.

В консенсусе Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO, 2008) указывается, что суммарная доза метилпреднизолона на курс пульс-терапии не должна превышать 8,0 г.

Приводим некоторые схемы пульс-терапии метилпреднизолоном.

Схема пульс-терапии метилпреднизолоном А. Ф. Бровкиной (2004): в течение первых трех дней ежедневно внутривенно капельно вводится по 1000 мг метилпреднизолона (медрола); на 10, 17, 24 день — по 500 мг; на 4-й 5-й, 6-й неделях — по 125 мг 1 раз в неделю.

Н. А, Петунина и В. В. Потемкин (2013) приводят следующую методику пульс-терапии метилпреднизолоном. Препарат вводят внутривенно капельно в суточной дозе 0,5—1,0 г в течение 2—3 дней ежедневно, затем с интервалами от 1 недели до 1 месяца. На курс лечения приходится 6—9 г метилпреднизолона. Авторы указывают, что в тяжелых случаях курсовая доза метилпреднизолона может быть повышена до 12—15 г, однако вместе с тем отмечают, что в последнее время все же наблюдается тенденция к снижению курсовой дозы из-за возможности развития побочных эффектов.

Г. А. Мельниченко и соавт. (2009) рекомендуют проводить пульс-терапию метилпреднизолоном только при тяжелом течении аутоиммунной офтальмопатии и только в стационаре следующим образом: в течение 3 суток метилпреднизолон вводится внутривенно капельно по 1000 мг 1 раз в сутки, затем в течение 3 недель внутривенно капельно 1 раз в неделю в дозе 250—500 мг.

Существуют также рекомендации проведения пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим приемом преднизолона внутрь.

С. Б. Шустов, В. Л. Баранов, Ю. Ш. Халимов (2012) рекомендуют провести пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 0,5—1,0 г внутривенно капельно 2—3 раза с интервалами через 2—3 дня, а затем перевести пациента на пероральный прием преднизолона в дозе 40—60 мг в сутки с последующим постепенным снижением его дозы.

Л. И. Данилова и соавт. (2011) рекомендуют вводить метилпреднизолон в дозе 250—500 мг внутривенно капельно в течение 3 дней либо через день, затем пациенту назначается лечение преднизолоном внутрь в дозе 1,0—1,5 мг/кг массы тела по альтернирующей схеме, т. е. вся доза в 1 прием через день в течение 9—12—24 недель.

Альтернирующая схема приема преднизолона внутрь уменьшает риск развития побочных эффектов глюкокортикоидной терапии и риск снижения функции собственных надпочечников.

Обращает на себя внимание публикация **G. Kahaly и соавт. (2011)**, в которой авторы подчеркивают, что на настоящий момент наиболее часто используется следующий режим пульс-терапии: 500 мг метилпреднизолона вводится внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 6 недель с последующим переходом на дозу 250 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель (суммарная или кумулятивная доза метилпреднизолона 4,5 г).

О. И. Виноградская и соавт. (2012) сравнили безопасность двух схем пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с аутоиммунной офтальмопатией средней степени тяжести: 1-я схема — 1000 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 5 дней; 2-я схема — 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю 5 недель. Авторы сделали заключение о большей безопасности, в частности, в отношении влияния на печень и сердечно-сосудистую систему 2-й схемы пульс-терапии, т. е. когда метилпреднизолон вводится внутривенно капельно 1 раз в неделю. Авторы считают, что такая схема лечения применима даже в амбулаторных условиях.

О. И. Виноградская и соавт. (2012) указывают, что по результатам опроса членов Европейской тиреоидной ассоциации выявлено, что наиболее часто стартовая доза метилпреднизолона при пульс-терапии составляет 500—1000 мг с частотой внутривенных капельных инфузий 1 раз в неделю, при этом число стартовых инфузий колеблется от 4 до 6, в последующем доза метилпреднизолона в пульс-терапии составляет $^1/_2$ стартовой дозы.

Переносимость пульс-терапии метилпреднизолоном в целом удовлетворительная, в частности, по сравнению с пероральным лечением глюкокортикоидами реже наблюдается кушингоидный синдром. Однако следует помнить о том, что хотя и редко, но все-таки могут быть серьезные побочные эффекты пульс-терапии метилпреднизолоном.

Речь идет о риске развития токсического гепатита (риск небольшой), нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии сердца, иногда жизнеугрожающие). По данным Bartalena L. и соавт. (2008), у 0,8 % пациентов, получивших пульс-терапию метилпреднизолном, развилось острое поражение печени (печеночная недостаточность) с летальным исходом.

С целью предупреждения возможных осложнений пульс-терапии метилпреднизолоном можно рекомендовать следующие мероприятия:

- проводить пульс-терапию строго по показаниям;
- отдавать предпочтение стартовым дозам метилпреднизолона в пределах 250–500 мг;
- до проведения пульс-терапии провести тщательное обследование функции печени и сердечно-сосудистой системы и мониторировать их состояние в ходе лечения;
- проводить пульс-терапию в стационарных условиях под тщательным наблюдением врача.

Принято считать, что абсолютных противопоказаний к глюкокортикоидам при аутоиммунной офтальмопатии (если они назначены по показаниям) нет.

Относительными противопоказаниями являются состояния, которые входят в спектр побочных действий глюкокортикоидов: артериальная гипертензия, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, глаукома, инфекции мочевыводящих путей, склонность к тромбозам.

Разумеется, врач должен оценить соотношение пользы и риска глюкокортикоидной терапии аутоиммунной офтальмопатии у пациента. Если польза весомо превышает риск, то врач назначает лечение глюкокортикоидами, но перед началом терапии и в ходе лечения глюкокортикоидами следует проводить лечение сопутствующих заболеваний, в частности, коррекцию углеводного обмена при сахарном диабете, антигипертензивную терапию при артериальной гипертензии, лечение язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны ингибиторами протонной помпы и т. д.

Динамическое наблюдение пациентов с аутоиммунной офтальмопатией при проведении иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами

- Наблюдение осуществляется офтальмологом и эндокринологом;
- осмотр пациента производится через 2–4–6 недель и далее 1 раз в месяц;
- общий анализ крови следует производить через 7–14 дней от начала лечения и далее 1 раз в месяц;
- биохимический анализ крови (определение содержания в крови глюкозы, билирубина, аминотрансфераз, мочевины, креатинина) через 7,14 дней от начала глюкокортикоидной терапии и далее 1 раз в месяц;
- мониторирование внутриглазного давления;
- определение остроты зрения;
- ежедневное измерение АД;
- ЭКГ 1 раз в неделю в течение 1-ого месяца лечения, далее 1–2 раза в месяц;
- контроль функции щитовидной железы;
- магнитно-резонансная или компьютерная томография орбит через 3–6 мес.

Локальная глюкокортикоидная терапия

Ранее локальная глюкокортикоидная терапия в виде ретробульбарного и субконъюнктивального введения препаратов глюкокортикоидов применялась достаточно широко, особенно при наличии противопоказаний для системной глюкокортикоидной терапии. В настоящее время локальная глюкокортикоидная терапия признана неэффективной. Кроме того, ретробульбарное введение глюкокортикоидов может вызвать повреждение глазного яблока, образование гематомы, повреждение глазницы, глазодвигательных мышц.

В связи со всем сказанным локальная глюкокортикоидная терапия аутоиммунной офтальмопатии больше не применяется.

Лечение циклоспорином

Циклоспорин — один из дополнительных методов в иммуносупрессивной терапии при аутоиммунной офтальмопатии. Это цитостатический препарат полипептидной природы, обладает следующими механизмами действия:

- избирательно (селективно) и обратимо подавляет активность Т-лимфоцитов;
- ингибирует синтез антитиреоидных антител, продукцию антител к рецепторам тиреотропного гормона и другим антигенам ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц;
- ингибирует синтез провоспалительных цитокинов;
- снижает специфическую активность Т-лимфоцитов к тканям орбиты.

Препарат выпускается в капсулах по 25, 50, 100 мг. Начальная ежедневная доза циклоспорина 3,5–7,5 мг/кг массы тела, продолжительность терапии от 3 до 6 месяцев. При повышении содержания креатинина в плазме крови более 150 мкмоль/л дозу препарата снижают или переходят на прием глюкокортикоидов. Наиболее

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

часто циклоспорин применяют в комбинации с метилпреднизолоном или преднизолоном. При начальной терапии глюкокортикоидами в течение 12 недель подключают циклоспорин в дозе 7,5 мг/кг массы тела с последующим постепенным снижением дозы преднизолона в течение 12–18 недель до 0,5 мг/кг массы тела.

Установлено, что монотерапия циклоспорином менее эффективна при аутоиммунной офтальмопатии по сравнению с глюкокортикоидами. В исследовании Kahaly G. J. (1986) показано преимущество комбинированной терапии преднизолоном и циклоспорином по сравнению с монотерапией преднизолоном.

В настоящее время отношение к применению циклоспорина в лечении аутоиммунной офтальмопатии сдержанное. Применение циклоспорина возможно, но обычно в комбинированной терапии с глюкокортикоидами при недостаточной их эффективности, а также для минимизации явлений гиперкортицизма при необходимости длительного лечения глюкокортикоидами.

Следует помнить о возможности развития выраженных побочных явлений при лечении циклоспорином:

- снижение функции почек (повышение в крови уровня мочевины, креатинина), развитие интерстициального нефрита (при длительном применении);
- развитие артериальной гипертензии;
- нарушение функции печени, диарея;
- тромбоцитопения, анемия;
- периферическая нейропатия.

В литературе имеются отдельные сообщения о лечении аутоиммунной офтальмопатии другими иммунодепрессантами — азатиоприном (P. Perros, 1990), циклофосфамидом (R. Wall и соавт., 1975), однако исследований о возможности лечения аутоиммунной офтальмопатии этими препаратами мало, результаты недостаточно убедительны. В настоящее время циклофосфамид, азатиоприн в лечении аутоиммунной офтальмопатии практически не применяются.

Лечение препаратами иммуноглобулина

Механизм положительного действия препаратов иммуноглобулина при аутоиммунной офтальмопатии заключается в следующем:

- ингибирование иммунокомпетентных клеток и подавление синтеза антитиреоидных антител и антител к компонентам ретробульбарной клетчатки, тканей орбиты, глазодвигательных мышц;
- подавление синтеза провоспалительных цитокинов;
- подавление иммунного воспаления в тканях орбиты.

Для лечения аутоиммунной офтальмопатии используются препараты иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения: иммуновенин, интраглобин, октагам, эндобулин, пентаглобин и другие.

Рекомендуется вводить иммуноглобулин внутривенно по 400 мг/кг массы тела ежедневно в течение 5 дней. Проводится три курса с перерывом в 21 день (Antonelli, 1992). Положительные результаты отмечены у 72 % больных (Bashieri и соавт., 1997).

Широкого применения препараты иммуноглобулинов в лечении аутоиммунной офтальмопатии не получили.

Лечение аналогами соматостатина

В литературе обсуждается возможная роль соматотропного гормона в развитии аутоиммунной офтальмопатии в связи с обнаружением рецепторов к инсулиноподобному фактору роста в орбитальных фибробластах. Известно, что через инсулиноподобный фактор роста соматотропный гормон проявляет свои эффекты. На фибробластах орбиты экспрессируются также рецепторы к соматостатину. Соматостатин является гормоном-пептидом, ингибирующим высвобождение гормона роста. В связи с тем, что соматостатин имеет короткий период полураспада, в клиническую практику были внедрены аналоги соматостатина более продолжительного действия (октреотид, сандостатин, октреотид ЛАР). Установлено, что при аутоиммунной офтальмопатии аналоги соматотропина уменьшают воспаление в ретробульбарной клетчатке, уменьшают синтез в ней провоспалительных цитокинов, инсулиноподобного фактора роста и гликозаминогликанов.

Эффективность октреотида в лечении аутоиммунной офтальмопатии изучалась Chang T. C. и соавт. (1992), Krassas G. E. и соавт. (1995), Ozata M. и соавт. (1996), Khoo D. H. и соавт. (1995), Kung A. W. и соавт. (1996), Durak I. и соавт. (1995).

Лечение сандостатином (октреотидом) LAR оценивалось в работах Krassas G. E. (2001, 2004), Dickinson A. J. и соавт. (2004), Wemedu J. L. и соавт. (2005). Итогом этих многочисленных исследований может быть следующее заключение: аналоги соматостатина не оказывают существенного положительного эффекта при умеренно выраженной аутоиммунной офтальмопатии, однако проптоз (экзофтальм) — один из наиболее резистентных к лечению симптомов — на фоне лечения соматостатином-ЛАР статистически значимо уменьшался.

Krassas G. E. и Wiersinga W. (2007) в обзоре «Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии» пишут: «Благоприятное влияние 16-недельной терапии октреотидом LAR на проптоз является достаточно обнадеживающим, поскольку другие методы консервативной терапии малоэффективны в редукции проптоза. Возможно, аналоги соматостатина нового поколения, которые специфически связываются со всеми подтипами рецепторов соматостатина, экспрессирующимися на лимфоцитах и фибробластах орбиты, окажутся более эффективными, чем октреотид и ланреотид».

Окончательных четких рекомендаций по лечению аутоиммунной офтальмопатии аналогами соматостатина нет. Складывается впечатление о возможности применения аналогов соматостатина при отсутствии эффекта от лечения другими методами, особенно при выраженном экзофтальме. Методики лечения также окончательно не определены. Можно воспользоваться методикой, которую приводит Dickinson A. J. (2004): он применял октреотид ЛАР (октреотид продленного действия) по 30 мг п/к 1 раз в 4 недели, длительность лечения колебалась от 16 недель до 32 недель.

Экстракорпоральные методы лечения

К экстракорпоральным методам лечения аутоиммунной офтальмопатии относятся плазмаферез и гемосорбция. Наиболее широко применяется **плазмаферез**. Метод заключается в удалении плазмы крови с последующим замещением ее свежезамороженной донорской плазмой.

Механизм действия плазмафереза заключается в удалении из крови циркулирующих иммунных комплексов, антитиреоидных антител, а также антител к рецепторам тиреотропного гормона и других антител к антигенам ретробульбарной клетчатки и глазодвигательным мышцам. Плазмаферезу присущ также иммуномодулирующий эффект.

Плазмаферез применяется при тяжелых формах аутоиммунной (эндокринной) офтальмопатии в активной фазе как дополнительный, вспомогательный метод, особенно при сочетании аутоиммунной офтальмопатии с другими аутоиммунными заболеваниями. Проводят 4 сеанса плазмафереза (с интервалами 1—2 дня между сеансами), второй курс плазмафереза можно провести при необходимости через 3—6 месяцев.

Следует подчеркнуть, что плазмаферез обязательно необходимо сочетать с иммуносупрессивной глюкокортикоидной терапией, потому что монотерапия плазмаферезом дает временный и непродолжительный эффект с последующим рецидивом активности офтальмопатии и усилением клинических проявлений.

Гемосорбция — перфузия крови пациента через гемосорбенты, применяется в настоящее время в лечении аутоиммунной офтальмопатии значительно реже по сравнению с плазмаферезом.

Механизм положительного действия гемосорбции заключается в дезинтоксикации организма, иммуномодуляции, повышении чувствительности тканей орбиты к глюкокортикоидам.

Гемосорбцию, как и плазмаферез, сочетают с глюкокортикоидной терапией. По данным А. А. Дмитриева, гемосорбция может быть эффективна у 84,6 % больных.

Лечение электромагнитным излучением

С позиций доказательной медицины лечение аутоиммунной офтальмопатии электромагнитным излучением не изучалось. Однако практические врачи используют этот метод достаточно широко.

Н. В. Пасечников и Т. В. Баран (1989) предлагают воздействовать электромагнитным излучением КВЧ-диапазона на параорбитальные точки, используемые для акупунктуры. Курс лечения состоит из 8—10 сеансов продолжительностью 20—25 минут. Положительный эффект (уменьшение периорбитального отека, снижение степени экзофтальма, уменьшение или исчезновение диплопии) наблюдается у 80% больных.

Метод может использоваться на фоне глюкокортикоидной терапии. Применение электромагнитного излучения в лечении аутоиммунной офтальмопатии носит чисто эмпирический характер, наиболее часто электромагнитная терапия используется при нетяжелой офтальмопатии.

Телегамматерапия на область орбит

Рентгенотерапия орбит в настоящее время считается достаточно эффективным методом лечения аутоиммунной офтальмопатии. Терапевтическая эффективность рентгенотерапии орбит обусловлена подавлением процессов пролиферации и иммунного воспаления в ретробульбарной клетчатке. Активированные Т-лимфоциты и фибробласты, в том числе орбитальные фибробласты, весьма чувствительны к рентгеновским лучам. Под влиянием рентгенотерапии уменьшается лимфоцитарная инфильтрация ретробульбарной клетчатки, подавляется продукция провоспалительных цитокинов, снижается секреторная ак-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

тивность орбитальных фибробластов и продукция гликозаминогликанов.

Рентгенотерапия орбит эффективна в 60% случаев (Bartalena L. и соавт. (2008), Marquez S. D. и соавт. (2001). Prummel M. и соавт. в 1993 г. провели рандомизированное двойное слепое исследование и показали, что орбитальная рентгенотерапия так же эффективна, как и пероральная глюкокортикоидная терапия. Наряду с этим убедительно доказано, что комбинация глюкокортикоидной терапии (внутривенно или перорально) с орбитальной рентгенотерапией более эффективна, чем каждый метод в отдельности.

Показания к орбитальной рентгенотерапии:

- тяжелые формы аутоиммунной офтальмопатии в активной фазе, особенно при наличии диплопии или ограничения подвижности глазодвигательных мышц;
- тяжелые и средней тяжести формы аутоиммунной офтальмопатии в активной фазе при наличии противопоказаний к глюкокортикоидной терапии.

На основании результатов рандомизированных исследований EUGOGO определены не только показания, но и противопоказания к орбитальной рентгенотерапии.

Абсолютные противопоказания к орбитальной рентгенотерапии:

- беременность и лактация;
- диабетическая ретинопатия;
- тяжелая артериальная гипертензия с выраженной гипертонической ретинопатией.

В Консенсусе Европейской группы по лечению офтальмопатии Грейвса указано, что детям орбитальная рентгенотерапия противопоказана.

Относительные противопоказания к рентгенотерапии орбит:

- сахарный диабет без диабетической ретинопатии;
- возраст моложе 35 лет. Marcocci C. и соавт. (2003) указывают, что хотя безопасность орбитальной рентгенотерапии при длительном наблюдении доказана, полностью исключить канцерогенный эффект, особенно у лиц моложе 35 лет, нельзя. Применение рентгенотерапии на орбиты у пациентов моложе 35 лет должно быть строго обосновано (Bartalena L. и соавт., 2008).

Орбитальную рентгенотерапию целесообразно сочетать с лечением глюкокортикоидами и проводить на фоне достигнутого эутиреоидного состояния. Наряду с этим существует мнение, что в случае очень тяжелого течения офтальмопатии и высокой ее активности возможно проведение рентгенотерапии орбит и при отсутствии эутиреоза.

Рентгенотерапия орбит проводится в виде телегамматерапии с помощью высоковольтных линейных ускорителей. Планирование лучевой терапии и анализ распределения доз производится на основании компьютерной томограммы орбит. При радиотерапии должна быть обеспечена защита переднего отдела глаза для предупреждения развития катаракты.

Схемы рентгенотерапии орбит

А. Общепринятой (стандартной) является методика фракционного облучения 2 Гр в день в суммарной дозе 20 Гр на каждый глаз в течение 2 недель.

Б. Методика пролонгированной рентгенотерапии орбит — 20 Гр в течение 20 недель (1 Гр в неделю). При таком методе установлено снижение риска негативных последствий облучения.

В. Рентгенотерапия со сниженной кумулятивной дозой (10 Гр в течение 2 недель). Установлено, что кумулятивная доза 10 Гр практически не отличается по эффективности от дозы 20 Гр, но более безопасна.

Использование кумулятивных доз облучения более 20 Гр не рекомендуется.

Эффективность рентгенотерапии во многом зависит от длительности существования аутоиммунной офтальмопатии. Положительные результаты лучевой терапии наблюдаются обычно при длительности офтальмопатии не более 1 года, но максимальный эффект — в первые 6 месяцев существования офтальмопатии.

Рентгенотерапия орбит в целом считается хорошо переносимой и безопасной процедурой. Однако возможны **побочные эффекты:**

- развитие катаракты (при точном соблюдении режима дозирования и надлежащей защите переднего отдела глаза риск развития катаракты минимален);
- в редких случаях транзиторное нарастание симптомов воспаления конъюнктивы, устраняемое назначением глюкокортикоидов;
- развитие синдрома «сухого глаза» (если этого синдрома не было ранее) или его усугубление (если он был до орбитальной рентгенотерапии); этот побочный эффект констатируется редко.

Положительный результат орбитальной рентгенотерапии при отечном экзофтальме в стадии декомпенсации наступает уже к концу 1-й недели, максимальный — через 4 месяца.

Обычно эффективность лучевой терапии аутоиммунной офтальмопатии оценивается эндокринологом и офтальмологом через 2 месяца после завершения терапии.

Контроль общего анализа крови следует проводить через 7–10 дней от начала лучевой терапии, по окончании курса облучения и далее 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

Хирургическое лечение аутоиммунной офтальмопатии

В Консенсусе Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) указывается, что существуют следующие виды хирургических вмешательств при аутоиммунной офтальмопатии: декомпрессия орбит; корригирующие операции на глазодвигательных мышцах; коррекция косоглазия; операции на веках, блефаропластика.

В национальном руководстве России «Эндокринология» (2012) приводятся следующие основные **показания к хирургическому лечению офтальмопатии**:

- эндокринная миопатия глазодвигательных мышц; операция проводится на глазодвигательных мышцах с целью улучшения их функции, при резкой ретракции верхнего века для восстановления его нормального положения;
- диплопия, особенно при стойкой диплопии; практически диплопия во всех случаях связана с укорочением глазодвигательных мышц, операция проводится с целью восстановления их нормальной длины и устранения диплопии;
- изменения со стороны век, особенно значительно выраженные (ретракция, лагофтальм, птоз, отек);
- экспансия ретробульбарной клетчатки, что приводит к резко выраженному экзофтальму с изъязвлением роговицы, подвывиху глазного яблока, тяжелому косметическому дефекту, компрессионной нейропатии зрительного нерва.

При наличии этих осложнений выполняется декомпрессия глазницы. Хирургическая декомпрессия направлена на увеличение объема самой глазницы. Декомпрессия орбиты может быть выполнена по любой из четырех стенок, наиболее часто используется декомпрессия по двум стенкам орбиты, что уменьшает экзофтальм на 3–6 мм (Kennerdell J. S. и соавт., 1993).

Декомпрессия орбит при аутоиммунной офтальмопатии может выполняться по экстренным показаниям и в плановом порядке.

Показаниями к экстренной декомпрессии орбит при аутоиммунной офтальмопатии являются:

- прогрессирующая компрессионная нейропатия зрительного нерва при отсутствии эффекта от пульс-терапии глюкокортикоидами (или непереносимость глюкокортикоидов и наличие серьезных к ним противопоказаний);
- выраженный экзофтальм с изъязвлением, перфорацией, инфицированием роговицы;
- подвывих глазного яблока вследствие выраженного экзофтальма.

В остальных случаях можно отложить хирургическую декомпрессию орбит до купирования активности офтальмопатии.

Показания к плановой декомпрессии орбит при аутоиммунной офтальмопатии можно сформулировать следующим образом:

- косметическая коррекция экзофтальма (выполняется при отсутствии активности офтальмопатии в течение срока не менее 6 месяцев);
- перед планируемой операцией на глазодвигательных мышцах по поводу диплопии в случае очень выраженного экзофтальма (> 24 мм);
- перед реконструктивной операцией на веках по поводу выраженной ретракции при высокой степени экзофтальма.

Противопоказаниями к хирургическому лечению аутоиммунной офтальмопатии являются активная фаза аутоиммунной офтальмопатии (при отсутствии угрозы потери зрения) и декомпенсация (обострение) соматических заболеваний.

Перед хирургическим лечением следует провести тщательное офтальмологическое обследование пациента (исследование остроты зрения, глазного дна, экзофтальмометрия, периметрия); произвести компьютерную или магнитно-резонансную томографию орбит; определить тиреоидный статус пациента (определить уровень в крови свободного T_4, T_3, тиреотропного гормона, антител к рецепторам тиреотропного гормона). Оперативное лечение аутоиммунной офтальмопатии следует производить на фоне эутиреоза. В ситуации необходимости экстренной декомпрессии орбит при угрозе потери зрения можно производить операцию даже при отсутствии эутиреоза.

После хирургического лечения аутоиммунной офтальмопатии пациент наблюдается эндокринологом и офтальмологом. Необходимо поддерживать состояние эутиреоза. Осмотр офтальмолога с полным офтальмологическим обследованием производится через 7, 14 дней, 1, 3, 6, 12 месяцев после операции.

Лечение биологическими агентами (модификаторами иммунного ответа)

Биологические агенты (биологические препараты, модификаторы иммунного ответа) — лекарственные средства, производимые с использованием биотехнологий и осуществляющие целенаправленное блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

к цитокинам, а также к другим биологически активным молекулам (Д. Е. Каратеев, 2007).

Особенностью биологических препаратов является высокая избирательность действия на определенные звенья иммунной системы, что позволяет купировать иммуновоспалительный процесс.

В настоящее время начинают проводиться немногочисленные исследования по лечению аутоиммунной офтальмопатии биологическими препаратами.

Grienentrog G. J. и Garrity J. A. (2009) указывают, что ингибиторы активации Т- и В-лимфоцитов могут уменьшить синтез воспалительных цитокинов и аутоантител при аутоиммунной офтальмопатии, в частности обсуждают возможность применения абатацепта — блокатора костимулирующего сигнала Т-клеточной активации. Рандомизированных клинических исследований по лечению абатацептом аутоиммунной офтальмопатии пока не проводилось.

Появляются отдельные работы по лечению аутоиммунной офтальмопатии ритуксимабом, который представляет собой моноклональные антитела к антигену CD20 на поверхности В-лимфоцитов. Под влиянием ритуксимаба резко угнетается участие В-лимфоцитов в аутоиммунных реакциях. Salvi и соавт. (2009) на небольшой группе пациентов с аутоиммунной офтальмопатией провели сравнение эффективности лечения метилпреднизолоном и ритуксимабом (его вводили внутривенно по 1000 мг — всего 2 инъекции с двухнедельным перерывом). Авторы отметили более выраженное уменьшение активности офтальмопатии и экзофтальма у пациентов, получавших ритуксимаб, по сравнению с пациентами, лечившимися метилпреднизолоном. Сходные результаты получены также в исследованиях Kharna D. и соавт. (2010).

Установлена эффективность препарата этанерцепта в лечении аутоиммунной офтальмопатии. Этанерцепт представляет собой димерный рекомбинантный растворимый рецептор к фактору некроза опухоли-α, соединенный с Fc-фрагментом IgG. Препарат блокирует эффекты цитокина с выраженными провоспалительными свойствами фактора некроза опухоли-α.

Paridaens D. и соавт. (2005) при лечении этанерцептом пациентов с аутоиммунной офтальмопатией отметили улучшение у 60% пациентов, в том числе и снижение активности. Однако после прекращения лечения у 30% пациентов наступил рецидив офтальмопатии.

Durrani O. M. и соавт. (2005) применили в лечении аутоиммунной офтальмопатии с угрозой потери зрения с определенным успехом препарат инфликсимаб (моноклональные антитела против фактора некроза опухоли-α).

Имеются единичные исследования (Л. И. Данилова, 2011) по лечению аутоиммунной офтальмопатии пентоксифиллином (ингибитор фосфодиэстеразы) в сочетании с глюкокортикоидной терапией. Пентоксифиллин обладает в определенной степени антицитокиновым эффектом и потенцирует иммунодепрессантный и противовоспалительный эффекты глюкокортикоидов, а также улучшает микроциркуляцию. Рекомендуемая доза пентоксифиллина 600—800 мг в сутки (лучше в виде пролонгированных форм) в течение 2—6 месяцев.

Пентоксифиллин, естественно, не относится к биологическим препаратам, здесь он обсуждается только в связи с тем, что обладает слабым антицитокиновым эффектом.

Изучение возможности применения биологических препаратов и разработка рациональных схем их применения в лечении аутоиммунной офтальмопатии продолжаются.

Дифференцированная терапия аутоиммунной офтальмопатии с учетом степени тяжести

Дифференцированная терапия аутоиммунной офтальмопатии излагается в соответствии с консенсусом Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (Bartalena L. et al. Consensus Statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves orbitopathy // Thyroid 2008, v.18. v.3. P.333—348).

Как указывалось выше, Европейская группа по изучению офтальмопатии выделяет 3 степени тяжести офтальмопатии: угрожающую потерей зрения, умеренной тяжести и легкую.

Лечение легкой офтальмопатии (орбитопатии)

При легком течении аутоиммунной офтальмопатии с удовлетворительным качеством жизни предпочтительна выжидательно-наблюдательная тактика, так как легкая офтальмопатия — самолимитирующееся заболевание. Хотя глюкокортикоидная и лучевая терапия эффективны при легкой офтальмопатии, но обычно эти методы лечения не назначаются, поскольку риск их назначения превышает пользу.

При легкой офтальмопатии, как правило, достаточно выполнения общих мероприятий (см. выше) и прежде всего прекращение курения и достижение эутиреоза. Есть исследования, показавшие пользу лечения селеном пациентов с легкой степенью офтальмопатии. Лечение селеном улучшает качество жизни, уменьшает степень

вовлечения глаз и замедляет прогрессирование офтальмопатии (Marcocci C. и соавт., 2011).

Легкая офтальмопатия прогрессирует в 15 % случаев (Bartalena L. и соавт., 2008). У небольшого числа пациентов с легкой офтальмопатией качество жизни настолько снижается, чем может быть оправдано лечение, применяемое при умеренно выраженной офтальмопатии.

В Консенсусе указывается, что иногда даже легкая ретракция век, отек мягких тканей орбиты, экзофтальм крайне негативно влияют на качество жизни и являются психосоциальной проблемой в зависимости от индивидуальных обстоятельств (Wiersinga W. M. и соавт., 2004; Kahaly G. J. и соавт., 2005). Этим пациентам может быть показано лечение, если польза превысит риск.

Лечение аутоиммунной офтальмопатии умеренной тяжести

Консервативное лечение

При офтальмопатии средней степени тяжести (умеренной) угрозы потери зрения нет, но качество жизни значительно снижается, поэтому проводится соответствующее лечение.

В Консенсусе Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) приведены следующие основные положения по консервативному лечению эндокринной офтальмопатии умеренной тяжести.

1. Терапией первого выбора при умеренной и активной (счет клинической активности ≥ 3 баллов) является пульс-терапия глюкокортикоидами, которая должна проводиться в специализированных центрах.
2. Суммарная доза метилпреднизолона при пульс-терапии не должна превышать 8 г.
3. До назначения пульс-терапии метилпреднизолоном необходимо исключить нарушения функции печени, артериальную гипертензию, язву желудка и 12-перстной кишки, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей, глаукому. В дальнейшем необходимо наблюдение для раннего выявления побочных эффектов.
4. Бисфосфонаты назначаются при длительном (> 3 мес.) пероральном приеме глюкокортикоидов (средняя суточная доза преднизолона > 5 мг). Бисфосфонаты применяются для борьбы с глюкокортикостероидным остеопорозом.
5. Рентгенотерапия орбит показана пациентам с активной офтальмопатией и диплопией или ограничением подвижности глаз. Режим низких доз рентгенотерапии (суммарная доза 10 Гр) также эффективен и лучше переносим, чем режим высоких доз (суммарная доза 20 Гр). Дозы больше 20 Гр не рекомендуются.
6. Необходимо осторожно использовать рентгенотерапию орбит у пациентов моложе 35 лет. Рентгенотерапию орбит не следует назначать пациентам с диабетической ретинопатией или тяжелой артериальной гипертензией.
7. Комбинация перорального приема глюкокортикостероидов и рентгенотерапии дает лучшие результаты, чем каждый вид терапии в отдельности.

Недостаточно рандомизированных клинических исследований, доказывающих преимущество комбинации внутривенной глюкокортикостероидной терапии и рентгенотерапии орбит по сравнению с монотерапией глюкокортикостероидами внутривенно.

Хирургическое лечение

Реконструктивное хирургическое лечение аутоиммунной офтальмопатии производится в неактивной фазе и включает в себя:

- декомпрессию орбиты при выраженном экзофтальме или ретробульбарной боли или дискомфорте и ощущении «песка в глазах», ассоциированном с экзофтальмом;
- коррекцию косоглазия;
- вмешательства на веках одновременно или с последующей блефаропластикой.

Реконструктивную декомпрессию орбиты следует выполнять у пациентов с эутиреозом и неактивной (по крайней мере в течение 6 месяцев) офтальмопатией.

Операции на глазодвигательных мышцах и веках позволяют скорригировать диплопию, улучшить функцию век и внешний вид пациента. Реконструктивная хирургия косоглазия и век более эффективна при неактивной офтальмопатии. Длительное течение офтальмопатии не является противопоказанием к реконстуктивной хирургии.

В случае рецидива офтальмопатии после хирургического лечения глюкокортикоидная терапия и/или орбитальная рентгенотерапия могут быть назначены и быть так же эффективны, как и до операции.

Лечение тяжелой (угрожающей потерей зрения) аутоиммунной офтальмопатии

Лечение оптической нейропатии, угрожающей потерей зрения

Рекомендуется системное лечение глюкокортикоидами, хирургическое лечение или их комбинация. Это единственные методы лечения, доказавшие свою эффективность.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

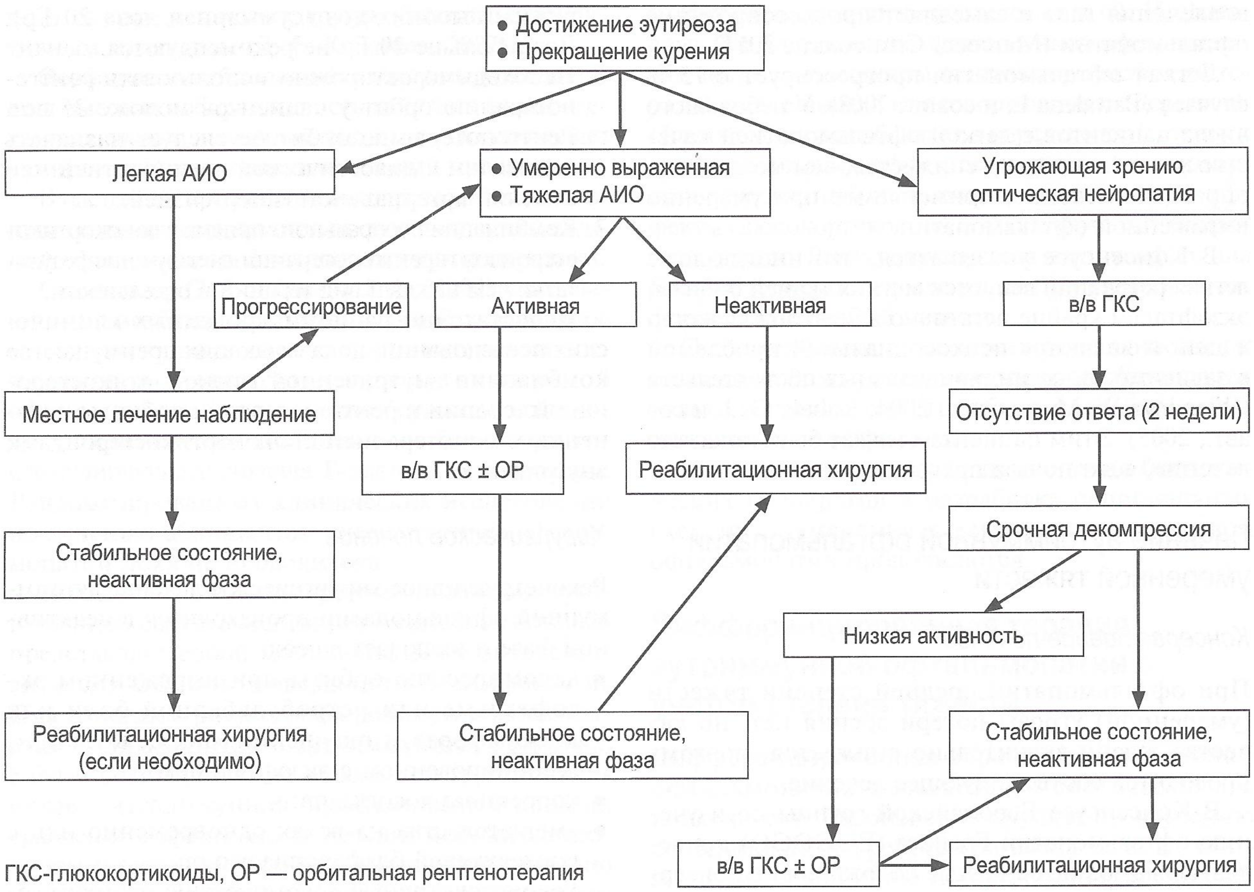


Рис. 98.1. Рекомендации по лечению АИО EUGOGO (2008).

В качестве терапии первого выбора при оптической нейропатии рекомендуется пульс-терапия глюкокортикоидами (внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов).

После пульс-терапии глюкокортикоидами улучшение состояния и функции зрительного нерва наступает через 1–2 недели.

При недостаточной эффективности пульс-терапии глюкокортикоидами, развитии серьезных побочных эффектов или непереносимости глюкокортикоидов производится операция декомпрессии орбиты.

Следует отметить, что рецидив оптической нейропатии возможен после быстрой отмены системной глюкокортикостероидной терапии.

Рентгенотерапия орбит при наличии оптической нейропатии не рекомендуется.

В Консенсусе EUGOGO указывается, что декомпрессия орбиты способствует быстрому разрешению оптической нейропатии, но как терапия первого выбора не обладает преимуществами по сравнению с пульс-терапией глюкокортикоидами и не позволяет избежать последующего применения глюкокортикоидов.

Лечение повреждения роговицы с угрозой потери зрения

Повреждение роговицы с угрозой потери зрения рассматривается как неотложная ситуация.

Рекомендуются следующие мероприятия:

- ежечасное использование глазных мазей (без консервантов для гипераллергизированных пациентов), увлажнителей. Однако этих мер может быть недостаточно для заживления роговицы. В этом случае необходимо добиться полного закрытия (смыкания) век с помощью блефарорафии или инъекций ботулинического токсина;
- при неэффективности вышеуказанных мероприятий необходимо решать вопрос о системной глюкокортикостероидной терапии или проведении декомпрессии орбиты. Эта операция может оказаться эффективной и привести к уменьшению симптомов кератопатии, так как будет способствовать более полному смыканию век;
- при перфорации и/или изъязвлении роговицы к проводимому лечению добавляют антибак-

териальную терапию и решают вопрос об экстренной кератопластике.

Особенности лечения аутоиммунной офтальмопатии при сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией

В клинической практике встречаются сочетания умеренной и угрожающей зрению аутоиммунной офтальмопатии при диффузном токсическом зобе с сахарным диабетом или артериальной гипертензией.

По поводу лечения таких пациентов в консенсусе EUGOGO приводятся следующие положения.

Системная глюкокортикоидная терапия может привести к развитию или утяжелению АГ у пациентов с сахарным диабетом и ухудшению течения сахарного диабета, или его развитию, если его не было прежде. Однако показания к назначению системной глюкокортикоидной терапии у пациентов с сахарным диабетом или артериальной гипертензией при наличии аутоиммунной офтальмопатии такие же, как у пациентов без сахарного диабета и АГ.

В ходе системной глюкокортикоидной терапии необходима тщательная коррекция гликемии и артериального давления.

Диабетическая ретинопатия и/или тяжелая артериальная гипертензия являются абсолютными противопоказаниями к орбитальной рентгенотерапии.

Сахарный диабет и/или артериальная гипертензия не являются противопоказаниями к хирургическому лечению аутоиммунной офтальмопатии.

В заключение приводим Рекомендации EUGOGO по лечению аутоиммунной офтальмопатии (офтальмопатии Грейвса) в виде схемы (2008) и алгоритм лечения офтальмопатии Грейвса Morgan Y. и соавт. (2012) (рис. 98.1-2).

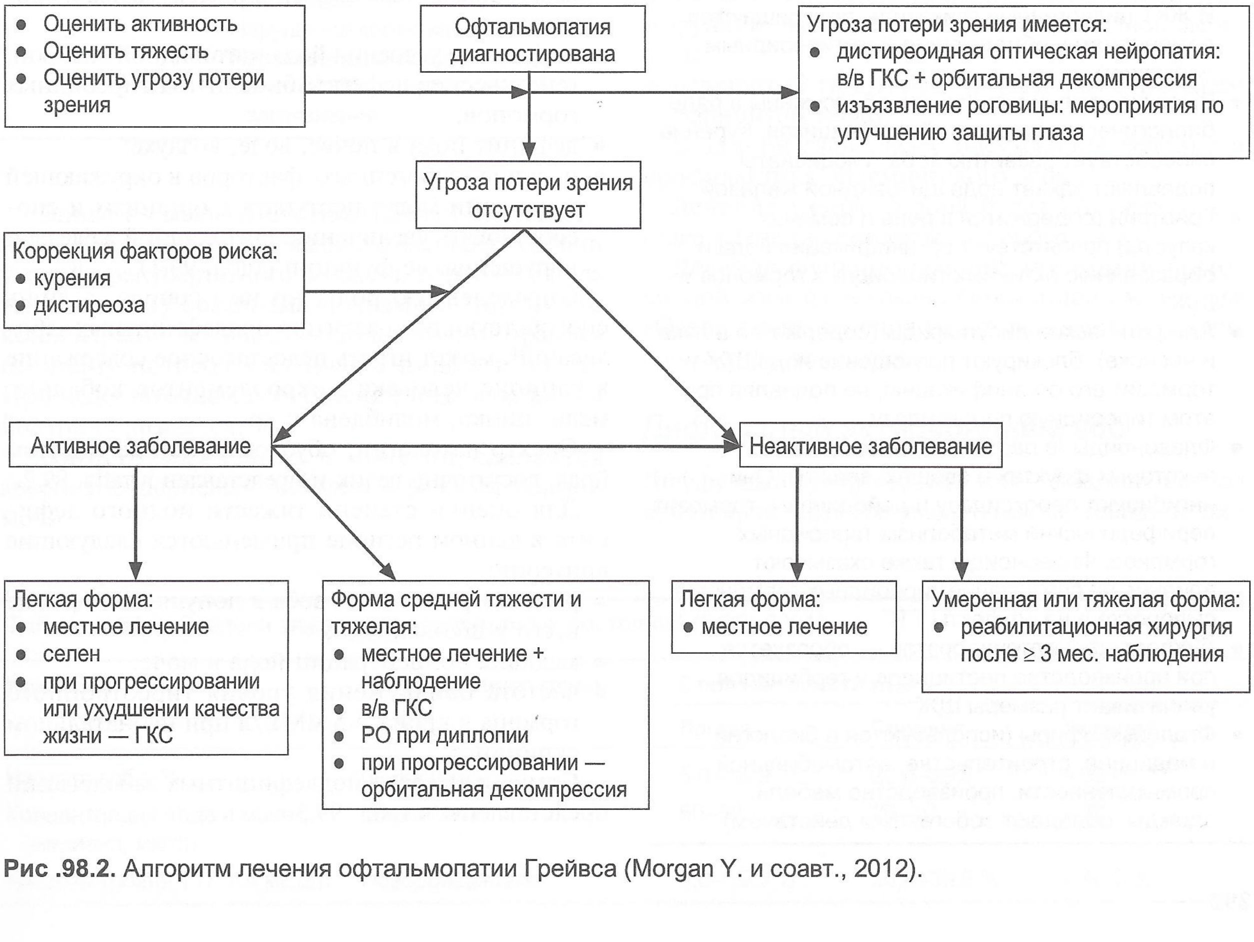


Рис .98.2. Алгоритм лечения офтальмопатии Грейвса (Morgan Y. и соавт., 2012).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

99 Лечение йоддефицитных состояний

Йоддефицитные состояния (заболевания) — это все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормальном поступлении йода в организм.

С. Б. Шустов и соавт. (2012) приводят данные о том, что в различных регионах мира в условиях йодной недостаточности проживает около 1,5 млрд. человек, из них у 600 млн. имеется увеличение щитовидной железы, а 40 млн. страдают умственной отсталостью.

Таблица 99.1. Основные природные струмогены

- Тиоцианаты и изотиоцианаты (содержатся в капусте)
- Цианогенные гликозиды (предшественники тиоцианатов) — содержатся в маниоке, кукурузе, сладком картофеле, бобах, маисе. В ЖКТ цианогенные гликозиды привращаются в тиоцианаты, обладающие антитиреоидным действием
- Высокие уровни тиоцианата обнаружены в ряде биологических жидкостей курильщиков. Курение способствует развитию зоба. Тиоцианаты подавляют захват йода щитовидной железой
- Гойотрин (содержится в репе и семенах капусты) препятствует органификации йода и образованию активных тиреоидных гормонов в ЩЖ
- Алифатические дисульфиды (содержатся в луке и чесноке), блокируют поглощение йода ЩЖ и тормозят его органификацию, не подавляя при этом тиреоидную пероксидазу
- Флавоноиды (в растениях разных видов, некоторых фруктах и овощах, злаках). Они ингибируют пероксидазу и дейодиназы, тормозят периферический метаболизм тиреоидных гормонов. Флавоноиды также оказывают влияние на связывание тиреоидных гормонов в сыворотке и на эффекты ТТГ
- Дихлордифенилтрихлорэтан — образуется при производстве пестицидов и гербицидов, увеличивает размеры ЩЖ
- Фталевые эфиры (используются в биологии и медицине, строительстве, автомобильной промышленности, производстве мебели, одежды, обладают зобогенным действием)

Йоддефицитные заболевания — актуальная медико-социальная и экономическая проблема, так как они проявляются не только патологией щитовидной железы в виде различных форм зоба, но и нарушением развития центральной нервной системы, интеллекта, особенно у детей, нарушением роста и полового развития у детей.

Йоддефицитные заболевания обусловлены следующими факторами:

- недостаточное поступление йода в организм вследствие низкого его содержания в продуктах питания, в воде (суточная потребность в йоде для обеспечения нормальной функции щитовидной железы и нормального синтеза тиреоидных гормонов составляет 150—200 мкг). Недостаточное поступление в организм йода является главным фактором развития йоддефитных заболеваний;
- нарушение всасывания йода в желудочно-кишечном тракте при заболеваниях, сопровождающихся тяжелым синдромом мальабсорбции;
- нарушение усвоения йода щитовидной железой, генетические дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
- дефицит йода в почве, воде, воздухе;
- наличие «зобогенных» факторов в окружающей среде, они могут поступать в организм и способствовать увеличению щитовидной железы и нарушению ее функции (табл. 99.1).

Определенную роль, но не главную, а лишь способствующую развитию йоддефицитных заболеваний, может играть недостаточное содержание в рационе человека микроэлементов кобальта, меди, цинка, молибдена и др.

Спектр патологии, обусловленной дефицитом йода, достаточно велик и представлен в табл. 99.2.

Для оценки степени тяжести йодного дефицита в данном регионе применяются следующие критерии:

- распространенность зоба в популяции, прежде всего у школьников;
- медиана концентрации йода в моче;
- частота обнаружения уровня тиреотропного гормона в крови > 5 мМЕ/л при неонатальном скрининге.

Степени тяжести йоддефицитных заболеваний представлены в табл. 99.3.

Таблица 99.2. Спектр йоддефицитных заболеваний (ВОЗ, 2001)

Период жизни	Клинические проявления
Внутриутробный период	Аборты Мертворождения Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм: умственная отсталость, глухота, косоглазие Микседематозный кретинизм: умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушение умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушение когнитивной функции Повышение поглощения йода в условиях радиоактивного загрязнения

Одним из важнейших показателей обеспеченности организма йодом является медиана йодурии у детей препубертатного возраста. Более 80% йода выводится из организма почками и потому его концентрация в моче достаточно точно отражает величину потребления йода с пищей и водой. При недостаточном поступлении йода в организм йодурия снижается.

Концентрация йода в моче определяется арсенитно-цериевым методом в разовой порции мочи.

Таблица 99.4. Критерии обеспеченности йодом в зависимости от уровня йода в моче

Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Обеспеченность йодом
< 20	Тяжелый дефицит йода
20–49	Дефицит йода средней тяжести
50–99	Легкий дефицит йода
100–200	Нормальный уровень потребления йода
201–299	Умеренно повышенное потребление йода
> 300	Избыточное потребление йода

Критерии оценки обеспеченности йодом в зависимости от йодурии представлены в табл. 99.4.

К заболеваниям щитовидной железы, ассоциированным с дефицитом йода, относятся:

- диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб;
- узловой или многоузловой эутиреоидный зоб;
- функциональная автономия щитовидной железы;
- первичный гипотиреоз (в регионах с тяжелым дефицитом йода).

В данной главе далее обсуждается лечение и профилактика эндемического зоба.

Лечение узлового зоба будет обсуждаться в главе «Лечение синдрома узлового зоба».

Лечение функциональной автономии щитовидной железы декомпенсированной см. в главе «Особенности лечения некоторых вариантов синдрома тиреотоксикоза».

Диффузный эутиреоидный зоб

Диффузный эутиреоидный зоб — видимое на глаз и/или пальпируемое увеличение щитовидной же-

Таблица 99.3. Степени тяжести йоддефицитных состояний (ВОЗ, 2001)

Критерии	Популяционная группа	Степень тяжести ЙДЗ		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота зоба, %	Школьники	5,0–19,9	20,0–29,9	> 30,0
Концентрация йода в моче (медиана, мкг/л)	Школьники	50–99	20–49	< 20
Частота уровня ТТГ > 5 мЕД/л	Новорожденные	3,0–19,9 %	20,0–39,9 %	> 40,0 %

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лезы без наличия узловых образований, не сопровождающееся нарушением функции щитовидной железы.

Зоб считается эндемическим, если в обследуемом регионе частота встречаемости зоба у детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%.

Диффузный эндемический зоб — патология молодых людей. Более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, причем у женщин зоб развивается в 2—3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышена потребность в йоде (половое созревание, беременность, кормление грудью).

Основными патогенетическими факторами диффузного нетоксического (эутиреоидного) зоба являются следующие.

1. Недостаточное поступление йода в щитовидную железу ведет к снижению синтеза тиреоидных гормонов. По принципу обратной связи увеличивается секреция тиреотропного гормона и одновременно возрастает чувствительность к нему рецепторов тиреоцитов.
2. Под влиянием тиреотропного гормона происходит гипертрофия и гиперплазия тиреоцитов, увеличивается масса щитовидной железы (объем) и активируются все этапы метаболизма йода в щитовидной железе. Увеличивается синтез биологически более активного тиреоидного гормона трийодтиронина, для образования которого требуется меньшее количество йода. Эти механизмы позволяют поддерживать уровень тиреоидных гормонов в норме. Однако в настоящее время считается, что повышение продукции тиреотропина или повышение чувствительности к нему тиреоцитов имеют второстепенное значение в патогенезе эндемического зоба.
3. Повышается активность дейодиназ и усиливается периферическая конверсия тироксина в трийодтиронин.
4. В ходе активации внутриклеточного метаболизма йода в щитовидной железе могут образоваться аномальные йодированные белки, запускающие аутоиммунные процессы в щитовидной железе и способствующие развитию диффузного зоба. Однако роль аутоиммунных процессов в развитии эндемического зоба невелика.
5. Повышается активность ростовых факторов и снижается уровень йодлипидов, что способствует увеличению массы щитовидной железы. Этому фактору патогенеза сегодня уделяется наибольшее внимание.

В развитии эндемического диффузного зоба участвуют инсулиноподобные факторы роста (ИФР-I и ИФР-II). Они экспрессируются фолликулярным эпителием щитовидной железы, обладают синергизмом с тиреотропным гормоном и необходимы в норме для стимуляции роста и функционирования тиреоцитов. При эндемическом зобе повышается уровень ИФР-I и II. Тиреоциты синтезируют также ИФР-связывающие белки. Под влиянием избытка тиреотропного гормона образование ИФР-связывающих белков снижается.

Кроме того, установлена роль факторов роста фибробластов. Они синтезируются тиреоцитами и увеличивают массу щитовидной железы.

В настоящее время большое значение в развитии диффузного эндемического зоба придается снижению образования йодлипидов.

Известно, что йод, поступая в щитовидную железу, не только участвует в синтезе йодированных тиреоидных гормонов, но вступает также во взаимодействие с мембранными полиненасыщенными жирными кислотами в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода. В итоге образуются йодлипиды (йодолактоны и йодальдегиды), которые являются основными блокаторами продукции ростовых факторов.

В условиях хронической йодной недостаточности снижается образование йодлипидов — веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты



Рис. 99.1. Патогенез эндемического зоба.

Таблица 99.5. Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

Степень	Характеристика
0 степень	Зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого)
1-я степень	Зоб пальпируется, но не виден. Размеры доли больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого. Сюда же относятся узловые образования, не приводящие к увеличению щитовидной железы
2-я степень	Зоб пальпируется и четко виден при нормальном положении шеи

ростовых факторов, и это способствует диффузному увеличению щитовидной железы.

Гиперплазия тиреоцитов в условиях дефицита йода при эндемическом зобе может сопровождаться более интенсивным и неравномерным ростом в различных участках щитовидной железы, что предрасполагает к развитию в последующем узлов. При длительном существовании узлов в них возможна мутация рецепторов к тиреотропному гормону и развитие автономии узлов с неконтролируемой тиреотропным гормоном секрецией тиреоидных гормонов.

Схема патогенеза эндемического зоба представлена на рис. 99.1.

Основные методы диагностики диффузного эутиреоидного эндемического зоба:

- осмотр и пальпация щитовидной железы и определение степени зоба согласно классификации ВОЗ (2001);
- УЗИ щитовидной железы с определением ее структуры и объема;
- верификация эутиреоидного состояния путем определения содержания в крови тиреотропного гормона и свободного тироксина;
- целесообразно исследование крови на антитиреоидные антитела.

Классификация зоба, рекомендованная ВОЗ, представлена в табл. 99.5.

Критерием наличия зоба при ультразвуковом исследовании щитовидной железы является объем щитовидной железы более 18 мл (см^3) для женщин, более 25 мл (см^3) для мужчин.

Лечение эндемического зоба

К лечению эндемического зоба следует приступать после исключения аутоиммунного тиреоидита и верификации диагноза диффузного эндемического зоба (увеличение щитовидной железы при эхографическом исследовании в сочетании с эхографически неизмененной мелкозернистой тканью щитовидной железы; обычно нормальный уровень тиреотропного гормона в крови).

В настоящее время существуют 3 варианта лечения диффузного эндемического (эутиреоидного) зоба:

- лечение препаратами йода, содержащими его физиологические дозы;
- комбинированное лечение препаратами йода и левотироксина;
- лечение препаратами левотироксина.

Каждый из этих вариантов имеет свои достоинства и недостатки.

Лечение препаратами йода в настоящее время считается наиболее обоснованным и патогенетическим методом лечения диффузного эндемического зоба. Как указывалось выше, сейчас принято считать, что повышение продукции тиреотропного гормона или повышение чувствительности тиреоцитов к нему играет не главную роль в развитии эндемического зоба. Ведущее значение приобретает высокая активность в щитовидной железе ростовых факторов и снижение активности их ингибиторов — йодлипидов. При использовании физиологических доз йода (200 мкг в сутки) нормализуется синтез йодлипидов, угнетается активность ростовых факторов, быстро восстанавливается интратиреоидное содержание йода, нормализуется внутритиреоидный метаболизм йода, синтез тиреоидных гормонов, нормализуется или уменьшается объем щитовидной железы.

При лечении эндемического зоба препаратами йода не возникает «синдром отмены» — то есть не наблюдается быстрый рецидив зоба после отмены лечения.

Отрицательными эффектами лечения диффузного эндемического эутиреоидного зоба препаратами йода является отсроченный эффект — уменьшение объема щитовидной железы не ранее, чем через 6 мес. (иногда 12 мес.) от начала лечения. Обсуждается также возможность развития или усиления уже имеющихся аутоиммунных процессов в щитовидной железе на фоне лечения препаратами йода, но все-таки окончательно этот эффект не является доказанным.

В национальном руководстве «Эндокринология» (2012) Российской Ассоциации эндокринологов указывается, что назначение физиологических доз йода (100—200 мкг в сутки) при гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита не представляет никакой опасности для пациента. В этом случае при динамическом наблюдении не будет констатирован эффект, то есть не будет отмечаться

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

уменьшение размеров щитовидной железы.

Следует отметить, что эффективность лечения эндемического зоба наиболее велика у детей и лиц молодого возраста. Необходимо также учитывать, что если при эндемическом зобе уже имеются признаки функциональной автономии щитовидной железы, то лечение препаратами йода может спровоцировать ее прогрессирование и развитие синдрома тиреотоксикоза.

Пожилой возраст рассматривается как относительное противопоказание для монотерапии препаратами йода в связи с высоким риском развития функциональной автономии щитовидной железы и сравнительно низкой эффективностью в редукции размеров щитовидной железы.

Монотерапия левотироксином ранее применялась достаточно широко при диффузном эндемическом зобе. При этом пытались с помощью левотироксина добиться уровня тиреотропного гормона в крови в пределах 0,1—0,4 мМЕ/л, для чего применяли дозы левотироксина не менее 100—150 мкг/сут с целью подавления продукции тиреотропного гормона (предполагалась ведущая роль его гиперпродукции в развитии эндемического зоба).

Монотерапия левотироксином поначалу весьма эффективна и быстро (в течение 3—4 месяцев) уменьшает объем щитовидной железы (не менее чем на 20%). Однако после прекращения монотерапии левотироксином через непродолжительное время отмечается снова увеличение объема щитовидной железы почти до исходного уровня («феномен отмены»). Появление «феномена отмены» объясняется уменьшением количества интратиреоидного йода после отмены левотироксина. Количество интратиреоидного йода при лечении левотироксином снижается в связи с тем, что он подавляет секрецию тиреотропного гормона, а это в свою очередь ведет к уменьшению активности натрий-йодного симпортера и уменьшению захвата йода щитовидной железой.

Кроме того, при монотерапии левотироксином возможно появление негативных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно у тех, кто уже страдает какой-либо кардиальной патологией.

Необходимо помнить, что при монотерапии левотироксином в связи с применением достаточно высоких доз возможно развитие медикаментозного тиреотоксикоза. Лечение левотироксином необходимо проводить под контролем уровня тиреотропного гормона в крови.

Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина сочетает достоинства двух вариантов лечения и сводит к минимуму побочные эффекты. При комбинированной терапии диффузного эндемического эутиреоидного зоба быстро достигается нормализация объема щитовидной железы, не происходит резкого снижения интратиреоидной концентрации йода, имеется возможность использовать меньшие дозы левотироксина (И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, 2009).

В настоящее время принято считать наиболее целесообразной следующую *методику лечения диффузного эутиреоидного эндемического зоба*.

1. Лечение взрослых должно проводиться в возрасте до 45—50 лет, так как именно в этом возрасте можно добиться значительного положительного результата (нормализации объема щитовидной железы), а также в этом возрасте меньше риск наличия функциональной автономии щитовидной железы, при которой прием препаратов йода может спровоцировать риск развития синдрома тиреотоксикоза (Е. А. Трошина, Н. В. Галкина, 2007; В. В. Фадеев, 2006, 2007; и др.).
2. Лечение диффузного эутиреоидного эндемического зоба начинают с применения препаратов калия йодида (йодомарин, йодбаланс), которые выпускаются в таблетках, содержащих 100 или 200 мкг йода). Рекомендуется принимать ежедневно 200 мкг йода. Через 6 месяцев лечения оценивают эффект с помощью ультразвукового определения объема щитовидной железы. Если отмечено значительное уменьшение ее размеров (в среднем около 30%) или нормализация, то это подтверждает йододефицитный характер диффузного эутиреоидного зоба у данного пациента и целесообразность продолжения приема препаратов йода в физиологических дозах (т. е. 150—200 мкг) в целях предупреждения рецидива зоба (Э. П. Касаткина, Л. Н. Самсонова, 2013).
3. Если на фоне приема 200 мкг йода в течение 6 месяцев объем щитовидной железы не уменьшился или даже увеличился, можно предполагать, что в развитии зоба может играть роль не только дефицит йода, но и какие-либо дефекты синтеза тиреоидных гормонов, другие струмогенные факторы. Поэтому, если в течение 6 месяцев лечение препарарами йода не привело к желаемому эффекту, к препаратам йода добавляется лечение левотироксином. Таким образом, пациент продолжает принимать йодомарин или йодбаланс в дозе 200 мкг и добавляется левотироксин в дозе 1 мкг/кг/сут, возможно даже повышение дозы до 150 мкг. Лечение проводится под контролем УЗИ щитовидной железы каждые 6 месяцев, и доза левотироксина титруется с учетом уровня тиреотропного гормона в крови, который следует



Рис. 99.2. Алгоритм лечения диффузного эутиреоидного зоба.

определять 1 раз в 2—3 месяца. Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина продолжается до стойкой нормализации объема щитовидной железы (на это может понадобиться 1,0—1,5, иногда даже 2 года лечения), далее рекомендуется прием только одного йодида калия в дозе 150—200 мкг.

Алгоритм консервативного лечения диффузного эутиреоидного зоба представлен на рис. 99.2.

Особенности лечения диффузного эутиреоидного зоба в возрасте старше 50 лет

Существует единая точка зрения, согласно которой у лиц старше 50 лет (особенно старше 60 лет) при зобе небольшого размера предпочтение отдается выжидательной тактике. Пациент активно наблюдается эндокринологом с ежегодным УЗИ щитовидной железы и определением уровня тиреотропного гормона в крови. Монотерапия препаратами йодида калия считается нецелесообразной в связи с более высокой частой возможностью у этой группы пациентов зон (очагов) функциональной автономии щитовидной железы и, следовательно, риском йодиндуцированного тиреотоксикоза. У пациентов старше 45—50 лет, особенно старше 60 лет необходимо сделать сцинтиграфию щитовидной железы для исключения автономии.

Если все-таки принято решение проводить лечение диффузного эутиреоидного зоба в возрасте старше 45—50 лет в связи с большим увеличением щитовидной железы, продолжающимся ее ростом, то необходимо применять левотироксин. В зависимости от исходного уровня тиреотропного гормона в крови, соматического статуса доза левотироксина может колебаться от 50 до 100 мкг в сутки. Целевой уровень тиреотропного гормона в крови 1,5—2,0 мМЕ/л (Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, Н. В. Галкина, 2003). Лечение проводится до нормализации или значительного уменьшения размеров щитовидной железы. В последующем лечение левотироксином постепенно отменяется и при доказанном отсутствии функциональной автономии щитовидной железы можно рекомендовать лечение препаратами йода в суточной дозе 100—200 мкг (Ю. И. Халимов, 2011).

При отсутствии функциональной автономии щитовидной железы некоторые эндокринологи допускают в лечении диффузного эутиреоидного зоба у лиц старше 45—50 лет применять комбинированную терапию препаратами йода и левотироксина.

Диффузный эндемический эутиреоидный зоб и беременность

Наличие диффузного эутиреоидного зоба не является противопоказанием к беременности и не оказывает влияния на тактику ведения родов. Следует учесть, что во время беременности нет необходимости добиваться кардинального уменьшения или полной нормализации объема щитовидной железы. Основным принципом лечения эндемического диффузного зоба при беременности является обеспечение эутиреоидного состояния как на стадии планирования беременности, так и в течение всей беременности.

Наиболее оптимальным методом лечения диффузного эутиреоидного зоба во время беременности является монотерапия препаратами йодида калия в суточной дозе 250 мкг в течение всей беременности, эта же доза рекомендуется и в периоде планирования беременности.

Лечение препаратами йода проводится под контролем уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина в крови 1 раз в триместр (целевые уровни тиреотропного гормона в зависимости от триместра изложены в главе «Лечение гипотиреоза при беременности»). При увеличении в крови содержания тиреотропного гормона выше целевых уровней и/или снижении уровня свободного тироксина к лечению препаратами йода добавляется лечение левотироксином в суточной дозе 1,6—1,9 мкг/кг (обычно около 100—150 мкг в сутки).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 99.6. Группы повышенного риска развития эндемического зоба (простого нетоксического зоба), требующие особого контроля при проведении йодной профилактики (ЮНИСЕФ, 2006)

Группы риска	Представители группы риска
Требующие проведения дополнительной профилактики с использованием лекарственных препаратов, содержащих йод	Дети (от 0 до 3 лет), беременные, лактирующие женщины
Требующие проведения дополнительной профилактики с использованием лекарственных препаратов, содержащих йод, при отсутствии эффективной программы йодирования соли	Подростки, женщины репродуктивного возраста, работники атомных электростанций

В 2012 г. были опубликованы практические клинические рекомендации эндокринологического общества США по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности. В этих рекомендациях есть раздел «Беременность и потребление йода»». Приводим основные положения этого раздела, они важны для практического врача.

- Общее количество йода, потребляемое женщинами детородного возраста, должно составлять 150 мкг в сутки. Перед наступлением беременности, на всем ее протяжении и в периоде грудного вскармливания ребенка суточное потребление йода желательно увеличить до 250 мкг.
- Адекватность потребления йода во время беременности можно оценить с помощью определения йодурии, которая в оптимальной ситуации должна составлять 150–249 мкг/л. При подозрении на значительный недостаток или избыток потребления йода дополнительно можно рекомендовать определение содержания в крови тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов.
- Для йодной профилактики можно рекомендовать однократный прием в день пренатальных витаминов, содержащих 150–200 мкг йода в виде калия йодида, при этом содержание йода в них должно быть надежно выверено. Йодную профилактику желательно начинать на этапе планирования беременности.
- У кормящих женщин суточная потребность в йоде составляет 250 мкг, что обеспечивает поступление с молоком ребенку 100 мкг йода в день.

Показания к хирургическому лечению эндемического диффузного эутиреоидного зоба

Показаниями к хирургическому лечению диффузного эутиреоидного зоба являются:

- наличие компрессии органов шеи;
- наличие доказанных признаков компрессии органов средостения при загрудинном расположении зоба.

Признаки компрессии близлежащих органов развиваются при очень больших размерах зоба.

Профилактика йоддефицитных состояний

В 2007 г. ВОЗ рекомендовала следующие нормы суточного потребления йода, которые необходимы для нормального развития детей и функционирования взрослого организма:

- 90 мкг — возраст до 24 месяцев (маленькие дети до 2 лет);
- 150 мкг — возраст старше 24 месяцев (т. е. дети старше 2 лет, подростки, взрослые лица);
- 250 мкг — беременные и кормящие женщины.

Профилактика йоддефицитных состояний включает мероприятия, направленные на обеспечение организма человека оптимальным количеством йода, и подразделяется на массовую, групповую и индивидуальную.

Массовая профилактика йодного дефицита — это профилактика в масштабах всей популяции.

Общепринятым методом массовой (популяционной) профилактики йоддефицитных состояний является употребление в пищу йодированной соли. Йодирование соли заключается в том, что в 1 кг поваренной соли вносится термостабильный йодат калия в количестве 40 ± 15 мг. Так как каждый человек употребляет в сутки около 6–10 г соли, то если он будет пользоваться йодированной солью, он будет получать в день около 150 мкг йода.

Групповая профилактика йодного дефицита — это профилактика, проводимая среди групп лиц повышенного риска по развитию йоддефицитных состояний путем регулярного длительного приема лекарственных препаратов, содержащих физиологические дозы йодида калия.

В табл. 99.6 представлены группы повышенного риска развития эндемического зоба, согласно ЮНИСЕФ (2006).

Таким образом, группами повышенного риска развития йоддефицитных состояний являются дети, подростки, беременные и кормящие женщины. Лицам из этих групп того количества йода, которое они будут получать из йодированной соли, недостаточно для нормального развития и функционирования организма. Кроме того, надо учесть, что для детей существуют определенные нормативы потребления натрия (он содержится в поваренной соли). Например, в возрасте 6–11 месяцев суточная потребность в натрии составляет 350 мг, в 12–23 мес. — 500 мг. Эти потребности в натрии покрываются полностью материнским молоком (если ребенок находится на грудном вскармливании), коровьим молоком, продуктами детского питания и маленьким детям (особенно младенцам) подсаливание пищи не производится, тем более что избыток соли неблагоприятно влияет на детей в этом возрасте.

Досаливать пищу и, следовательно, вводить в ежедневный рацион йодированную соль как источник йода и средство профилактики йодного дефицита можно только в возрасте 3 года и старше, но с учетом того, что физиологическая потребность в натрии у детей старше 3 лет составляет около 40–60 мэкв/м^2 поверхности тела, в 1 г поваренной соли содержится 18 мэкв натрия. Следовательно, ребенку в возрасте 3–10 и даже 15 лет приходится употреблять поваренной соли около 1,5–4,0–5 г в сутки, и поступающее с ней количество йода будет недостаточным.

Как было указано выше, беременные и кормящие женщины должны получать 250 мкг йода. При обычном употреблении в пищу йодированной соли в количестве 8–10 г в сутки эта потребность в йоде не удовлетворяется. К тому же нередко беременность осложняется артериальной гипертензией, нефропатией, многоводием и др. состояниями, при которых необходимо ограничение приема соли.

Учитывая все вышесказанное, индивидуальную профилактику дефицита йода в указанных группах проводят путем применения препаратов йодида калия. Наиболее широкое распространение получили препараты *йодомарин* и *йодбаланс*, которые выпускаются в таблетках, содержащих по 100 мкг и 200 мкг йода. Таблетки делимые.

Для профилактики дефицита йода рекомендуются следующие дозы этих препаратов в зависимости от возраста:

- дети до 2 лет — 50 мкг в день;
- дети от 2 до 12 лет — 100 мкг в день;
- подростки — 200 мкг в день, подростковый период характеризуется повышенной потребностью в тиреоидных гормонах для обеспечения высоких темпов роста и полового созревания; кроме того, у подростков наблюдается повышенное выделение йода почками;
- взрослые — 100–200 мкг в день;
- пожилые люди — 100 мкг в день.

Как было указано ранее, беременные и лактирующие женщины должны получать 250 мкг в день.

Индивидуальная профилактика йодного дефицита проводится лекарственными йодсодержащими препаратами (йодомарин, йодбаланс, калия йодид) в определенных группах людей, которые в связи с различными заболеваниями или состояниями, индивидуальными особенностями нуждаются в приеме дополнительных количеств йода.

Индивидуальная профилактика рекомендуется молодым женщинам, планирующим беременность; реконвалесцентам после перенесенных инфекций, тяжелых соматических заболеваний, курсов антибиотикотерапии, цитостатической терапии, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции; пациентам, страдающим артериальной гипертензией, болезнями почек, хронической сердечной недостаточностью (этим категориям пациентов рекомендуется ограничение соли).

Интересно отметить, что при ограничении употребления поваренной йодированной соли до 4–5 г в сутки дефицит йода составляет около 50 мкг/в сутки, иногда более в зависимости от характера сопутствующей патологии.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

100 Лечение узлового зоба

Узловой зоб — собирательный клинический термин, объединяющий различные по морфологической характеристике объемные очаговые образования щитовидной железы, выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики (чаще всего ультразвукового исследования — УЗИ).

Распространенность пальпируемых узловых образований в щитовидной железе составляет 3-7% (Hegedus L., 2004), распространенность узловой патологии, выявляемой с помощью УЗИ — 20-76% (Ross D. S., 2008).

Величина пальпируемого узла в щитовидной железе, как правило, превышает 10 мм в диаметре. УЗИ с помощью высокочастотных датчиков позволяет выявить основной признак узла — наличие капсулы, а также узлы меньших размеров (непальпируемые), то есть меньше 10 мм.

Узловая патология щитовидной железы встречается в 10 раз чаще среди женщин по сравнению с мужчинами. У лиц в возрасте старше 60 лет узлы в щитовидной железе выявляются почти в 50% случаев и в большинстве своем не имеют клинических проявлений. В 90% случаев узлы в щитовидной железе являются случайной находкой при ультразвуковом исследовании.

Клиническое понятие «узловой зоб» может быть представлено следующими морфологическими формами:

- узловой коллоидный пролиферирующий зоб — неопухолевое заболевание, составляет более 97% всех морфологических вариантов узловых образований в щитовидной железе;
- фолликулярная аденома (доброкачественная опухоль, развивающаяся из клеток фолликулярного эпителия);
- псевдоузлы при гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита;
- киста (простая или геморрагическая);
- рак щитовидной железы (составляет 3-5% от всех узловых образований);
- метастазы рака в щитовидную железу;
- первично тиреоидная лимфома;
- саркома, тератома и другие опухоли.

Разумеется, наибольшую клиническую и прогностическую значимость имеют злокачественные новообразования щитовидной железы.

Обнаружение узла в щитовидной железе требует дальнейшего обследования для уточнения морфологической (нозологической) формы узлового зоба, функциональной активности щитовидной железы. Разумеется, при обнаружении узла в щитовидной железе прежде всего необходимо исключить рак щитовидной железы.

Обследование при узловой патологии щитовидной железы

1. **Тщательный анализ данных анамнеза** с учетом факторов риска рака щитовидной железы (возраст менее 14 и старше 70 лет; мужской пол; семейный анамнез, отягощенный по раку щитовидной железы; облучение головы и шеи в анамнезе; шейная лимфаденопатия; появление дисфонии, дисфагии, одышки). Кроме того, уточняется наличие или отсутствие признаков гипо- или гипертиреоза.
2. **Осмотр и пальпация щитовидной железы, шеи, шейных лимфатических узлов**. Обращается внимание на размер узлов в щитовидной железе, их плотность, болезненность, спаянность с окружающими тканями. К факторам, повышающим вероятность рака щитовидной железы, относятся: плотный, спаянный с окружающими тканями узел, шейная лимфаденопатия, паралич или парез голосовых связок.
3. **УЗИ щитовидной железы** с оценкой расположения, формы, размеров, структуры, эхогенности, краевой структуры узла, включений, кровоснабжения.

 Gursoy A. и Erdogan M. (2012) приводят следующие УЗИ-признаки злокачественных узлов щитовидной железы:

 - гипоэхогенность;
 - неровность контуров;
 - halo (гипоэхогенный ободок) отсутствует или имеется частичный halo;
 - усиление интранодулярного кровотока или хаотичный кровоток внутри узла;
 - наличие микрокальцинатов;
 - преобладание высоты узла над шириной;
 - экстракапсулярный рост;
 - поражение регионарных лимфатических узлов;
 - значимое увеличение размера узла в динамике. Lewinsky A. и Adamczewski L. (2013) оценивают динамику роста, характерную

для злокачественного узла, следующим образом: увеличение объема узла не менее, чем на 50% (для образований менее 10 мм — не менее чем на 2 мм по двум размерам) за период, не превышающий 1,5 года.

4. **Тонкоигольная пункционная биопсия узла под контролем УЗИ**, при наличии лимфаденопатии, подозрительной в плане злокачественности, одновременно с биопсией узла щитовидной железы производится также и биопсия «подозрительного» узла.

 В соответствии с клиническими рекомендациями Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической Ассоциации по диагностике и лечению узлового зоба (2010) тонкоигольная пункционная биопсия узлов показана в следующих случаях:
 - при наличии плотных, гипоэхогенных узлов и узлов диаметром более 10 мм;
 - при любом размере узла, если получены данные, позволяющие заподозрить экстранодулярный рост или метастазы в шейные лимфоузлы;
 - при любом размере узла при наличии в анамнезе облучения головы и шеи, папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы или МЭН-2 (множественной эндокринной неоплазии 2 типа) у родственников первой линии родства, предыдущего оперативного лечения по поводу рака щитовидной железы;
 - при любом размере узла при наличии повышенного уровня в крови кальцитонина при исключении других причин для его повышения (значительное повышение уровня кальцитонина чрезвычайно характерно для медуллярного рака щитовидной железы);
 - при диаметре менее 10 мм при наличии УЗИ-признаков его злокачественности.

5. **Оценка гормональной активности щитовидной железы:**
 - всем пациентам проводится определение уровня тиреотропного гормона в крови;
 - при выявлении сниженного уровня тиреотропного гормона в крови необходимо определить содержание свободного Т4 и Т3, что позволит провести дифференциальную диагностику между гипертиреозом и центральным гипотиреозом;
 - при повышенном содержании тиреотропного гормона в крови производится определение антител к тиреоидной пероксидазе и свободного Т4, что позволяет диагностировать аутоиммунный тиреоидит и при низком свободном Т4 — первичный гипотиреоз;
 - антитела к тиреоглобулину необходимо определять у пациента с УЗ-признаками и клиническими проявлениями аутоиммунного тиреоидита при нормальном уровне антител к тиреоидной пероксидазе;
 - если у пациента снижен уровень тиреотропного гормона в крови, рекомендуется определить уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона.

6. **Определение уровня кальцитонина в крови:**
 - определение базального (нестимулированного) уровня кальцитонина может использоваться при первичном обследовании пациентов с узловым зобом (кальцитонин — маркер медуллярного рака щитовидной железы);
 - определение базального уровня кальцитонина может быть рекомендовано до хирургического лечения узлового зоба;
 - определение уровня базального кальцитонина обязательно у пациентов с семейным анамнезом или подозрением на медуллярный рак щитовидной железы;
 - если уровень кальцитонина повышен, тест необходимо повторить, и если он повышен повторно, провести тест с пентагастрином или глюконатом кальция, что повысит точность диагностики медуллярного рака щитовидной железы.

7. **Радиоизотопная сцинтиграфия щитовидной железы** проводится в следующих ситуациях:
 - при узловом или многоузловом зобе при сниженном уровне в крови тиреотропного гормона, а также при подозрении на эктопированную ткань или загрудинный зоб;
 - в регионах йодного дефицита проведение сцинтиграфии показано для исключения функциональной автономии щитовидной железы при узловом и многоузловом зобе.

Лечение узлового коллоидного зоба

Узловой коллоидный пролиферирующий зоб — неопухолевое очаговое изменение щитовидной железы, патогенетически связанное с хроническим дефицитом йода в организме пациента, характеризующееся локальной гиперплазией и гипертрофией тиреоцитов с избыточным накоплением коллоида.

Узловой коллоидный пролиферирующий зоб является самой частой формой узловой патологии щитовидной железы (> 90-97% всех узлов приходится на долю узлового коллоидного зоба).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Особенно часто узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб встречается у лиц пожилого возраста, чаще у женщин.

По количеству узловых образований в щитовидной железе можно различать:

- узловой зоб — единственный (солитарный) узел, инкапсулированное образование;
- многоузловой зоб — множественные (> 1) инкапсулированные узловые образования в щитовидной железе, не спаянные между собой;
- конгломератный узловой зоб — несколько инкапсулированных образований в щитовидной железе, спаянных друг с другом и формирующих конгломерат;
- диффузно-узловой (смешанный) зоб — узел или несколько узлов на фоне диффузного увеличения щитовидной железы.

Диагноз узлового коллоидного пролиферирующего зоба верифицируется с помощью тонкоигольной пункционной биопсии. Трансформация истинного узлового коллоидного зоба в рак щитовидной железы не характерна, но дифференциальная диагностика с раком щитовидной железы всегда должна проводиться.

В клинических рекомендациях Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (2006) указывается, что подавляющее большинство коллоидных пролиферирующих узловых образований без нарушения функции щитовидной железы имеют небольшой размер, не вызывают компрессии органов шеи, не создают косметических проблем и большей частью не требуют активного медикаментозного или инвазивного вмешательства.

Однако в ряде случаев возможны и неблагоприятные последствия узлового коллоидного пролиферирующего зоба. Речь идет о возможном развитии компрессионного синдрома при больших размерах узлового зоба и риске развития функциональной автономии щитовидной железы с тиреотоксикозом, особенно в йоддефицитных районах.

В клинических рекомендациях Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической Ассоциации по диагностике и лечению узлового зоба (2010) излагается следующая тактика ведения пациентов с доброкачественными узлами по данным биопсии (к таким узлам относится и узловой коллоидный пролиферирующий зоб).

Наблюдение

- При узлах, доброкачественных по данным тонкоигольной пункционной биопсии, показано динамическое наблюдение.
- Клиническое исследование пациента и УЗИ щитовидной железы, определение уровня тиреотропного гормона в крови рекомендуется проводить каждые 6-18 мес.
- Повторная тонкоигольная биопсия под контролем УЗИ показана при появлении «подозрительных» клинических или ультразвуковых данных, а также при увеличении размера узла более чем на 50%.
- Может обсуждаться рутинное проведение тонкоигольной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем каждые 6-12 месяцев.

Таким образом, динамическое наблюдение при узловом (многоузловом) коллоидном зобе без нарушения функции щитовидной железы в настоящее время является предпочтительной тактикой.

В клинических рекомендациях Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (2006) указывается, что при отсутствии увеличения размера узловых образований в проведении повторных тонкоигольных пункционных биопсий необходимости, как правило, нет.

Лечение левотироксином

В цитированных выше американо-европейских рекомендациях по диагностике и лечению узлового зоба (2010) мнение экспертов по лечению тироксином при доброкачественных узлах щитовидной железы изложено следующим образом:

- рутинное назначение терапии левотироксином не рекомендуется;
- терапия левотироксином не рекомендуется для предотвращения рецидива узлового зоба после гемитиреоидэктомии, если уровень тиреотропного гормона в крови остается нормальным;
- лечение левотироксином или препаратами йода может быть рекомендовано молодым пациентам с узловым зобом небольшого размера без признаков функциональной автономии.

Таким образом, можно считать, что лечение левотироксином узлового коллоидного зоба в настоящее время не рекомендуется, так как эффективность левотироксина в редукции узловых образований и предупреждении новых узлов не доказана. Кроме того, применение левотироксина в супрессивных дозах (а именно такие дозы предлагались ранее для лечения узлового зоба) ухудшают течение кардиальной патологии (она часто присутствует у лиц старше 60 лет), длительный прием левотироксина способствует развитию и прогрессированию остеопороза.

Рекомендация о возможности лечения тироксином или препаратами йода узлового зоба неболь-

ших размеров у молодых пациентов отличается неконкретностью, неясно о каком возрасте и о каких размерах узлового зоба идет речь. К тому же отсутствуют убедительные данные (или, по крайней мере, их немного) в пользу такой рекомендации.

Итак, практический эндокринолог должен сделать вывод, что в настоящее время лечение узлового зоба левотироксином не рекомендуется. В руководстве Американской Тиреоидной Ассоциации по лечению пациентов с узловым зобом (2006) указано: «экспертная комиссия не рекомендует использование супрессивной терапии при узловом эутиреоидном коллоидном зобе (Рекомендация уровня F, который означает, что проводимое лечение не оказывает положительного эффекта на состояния здоровья и/или нанесенный вред превышает полученную пользу).

Хирургическое лечение

В рекомендациях Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической Ассоциации по диагностике и лечению узлового зоба (2010) показания к хирургическому лечению сформулированы следующим образом:

- наличие локального компрессионного синдрома, обусловленного узловым зобом;
- прогрессирующий рост узла;
- явно «подозрительные» данные УЗИ (в плане рака щитовидной железы);
- косметический дефект.

К этим показаниям, конечно, следует добавить наличие декомпенсированной функциональной автономии щитовидной железы или высокий риск ее декомпенсации (Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба).

Предпочтительным объемом операции при унилатеральном узловом зобе является удаление измененной доли с перешейком, при многоузловом — тотальная (предельно тотальная) тиреоидэктомия.

Альтернативные методы лечения узлового зоба

Альтернативными методами лечения узлового зоба являются чрескожные инъекции этанола под контролем УЗИ и термальная аблация под контролем УЗИ.

В отношении этих методик в клинических рекомендациях Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической Ассоциации «Диагностика и лечение узлового зоба (2010) приводятся следующие положения:

- чрескожные инъекции этанола эффективны в лечении доброкачественных кистозных и комплексных (кистозно-солидных) узлов с большим жидкостным компонентом;
- чрескожные инъекции этанола не рекомендуются при солитарных солидных узлах и солитарных узлах в многоузловом зобе независимо от того, являются они гиперфункционирующими или нет;
- термоаблация (лазерная аблация) может применяться для лечения узлов щитовидной железы, которые вызывают симптомы компрессии или косметические проблемы у пациентов, отказывающихся от операции, а также у пациентов с высоким операционным риском;
- термальную (лазерную) аблацию не рекомендуют для рутинного лечения узлового зоба.

Методика лазерной аблации узла основана на том, что тепловая энергия лазерного луча приводит к его коагуляционному некрозу.

При использовании метода чрескожных инъекций этанола в кистозное образование вводится 3-5 мл 95% раствора этанола после предварительной аспирации содержимого кисты. Инъекции этанола производят 1-2 раза в неделю, курс состоит из 3-4 инъекций. Инъекции этанола приводят к коагуляционному некрозу в месте введения с последующим образованием фиброза в месте кисты.

Следует отметить, что эти методы лечения узлового зоба изучаются и пока не являются широко распространенными.

Радиойодтерапия узлового зоба

Показания:

- гиперфункционирующие («горячие» узлы) — т. е. декомпенсированная функциональная автономия щитовидной железы;
- узловые образования, вызывающие симптомы компрессии;
- ситуации, когда пациенту уже проводилось хирургическое лечение или же имеется высокий операционный риск.

Перед проведением радиойодтерапии узлового зоба показана тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы под контролем УЗИ. Перед радиойодтерапией следует избегать использования контрастных веществ и йодсодержащих препаратов. Тиреостатики рекомендуется отменить за 1 неделю до назначения радиоактивного йода (тиреостатики могли применяться для

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лечения синдрома тиреотоксикоза при функциональной автономии) и не назначать в течение 1 недели после радиойодтерапии.

Радиойодтерапия *противопоказана* беременным и кормящим женщинам. Перед проведением йодтерапии всем женщинам детородного возраста необходимо провести тест на беременность.

После проведения радиойодтерапии необходима регулярная оценка функции щитовидной железы. В случае сохранения симптомов тиреотоксикоза или недостаточном уменьшении размеров узла возможна повторная радиойодтерапия.

Лечение фолликулярной аденомы щитовидной железы

Если по результатам тонкоигольной биопсии щитовидной железы получено заключение о наличии фолликулярной аденомы, то проводить повторную или расширенную биопсию не рекомендуется, так как получить дополнительную информацию и провести тщательную дифференциальную диагностику обычно не удается.

Практически всем пациентам с диагнозом фолликулярная аденома проводится хирургическое лечение — удаление доли щитовидной железы и перешейка. В Национальном руководстве «Эндокринология» Российской Ассоциации эндокринологов (издание 2012 г.) рекомендуется во время операции проводить срочное гистологическое исследование щитовидной железы. В случае обнаружения рака удаляют всю щитовидную железу, если подтверждается диагноз фолликулярной аденомы, объем операции не расширяют.

Принципы ведения пациентов с раком щитовидной железы

Лечение рака щитовидной железы проводится онкологами.

При наиболее часто встречающихся вариантах — папиллярной и фолликулярной карциноме — производится тиреоидэктомия с центральной шейной лимфаденэктомией с последующей терапией радиоактивным йодом и пожизненной заместительной терапией левотироксином. Рекомендуются супрессивные дозы левотироксина, которые подбираются индивидуально до достижения снижения уровня тиреотропного гормона в крови $\leq$ 0,1 мМЕ/л. Наблюдение пациента проводится эндокринологом и онкологом не реже 1 раза в 6 месяцев в течение 5 лет, а затем не реже 1 раза в год.

При каждом контрольном обследовании выполняют следующий объем мероприятий:

- детальное физикальное исследование пациента по всем органам и системам;
- УЗИ шеи;
- определение содержания в крови тиреотропного гормона и тиреоглобулина;
- рентгенография легких (1 раз в год);
- определение содержания в крови кальция, фосфора, паратгормона (по показаниям).

После тиреоидэктомии и радиойодтерапии уровень тиреоглобулина в крови не должен превышать 2 нг/мл.

При высоком уровне тиреоглобулина в крови необходимо всестороннее исследование пациента и сцинтиграфия всего тела с радиоактивным йодом для выявления рецидивов, метастазов рака щитовидной железы. При выявлении рецидива решается вопрос о хирургическом лечении и/или радиойодтерапии.

Если у пациента был медуллярный рак щитовидной железы, была произведена тиреоидэктомия, то в послеоперационном периоде необходимо исследовать кровь на тиреокальцитонин и раковый эмбриональный антиген. При радикально проведенной тиреоидэктомии и отсутствии рецидива опухоли эти маркеры в крови отрицательные. У пациента с медуллярным раком щитовидной железы целесообразно произвести исследование крови на определение терминальной мутации в гене RET. Обнаружение этой мутации указывает на наследственный характер медуллярного рака щитовидной железы (в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии) и, следовательно, необходимо обследование пациента на другие компоненты этого синдрома (опухоль надпочечников, гиперпаратиреоз — аденому паращитовидных желез).

Ведение беременности с узловым зобом

- Подходы к диагностике узловых образований в щитовидной железе у беременных не отличаются от общепринятых. При выявлении подозрительных в плане онкологии узлов производится их биопсия под УЗ-контролем.
- Беременным противопоказаны радиоизотопная сцинтиграфия и лечение радиоактивным йодом.
- При беременности противопоказана супрессивная терапия левотироксином.
- В случае быстрого роста узла в щитовидной железе производится тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ.
- При выявлении фолликулярной аденомы щи-

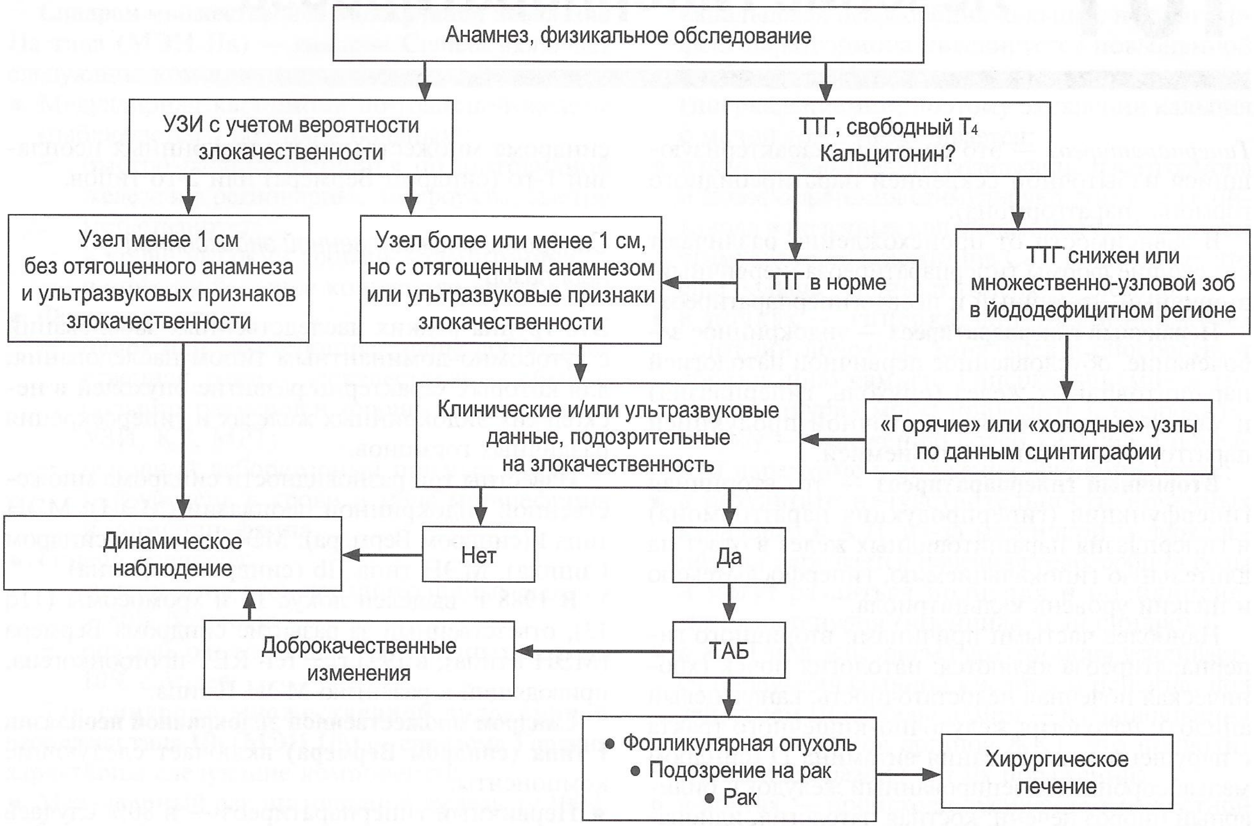


Рис. 100.1. Алгоритм диагностики и лечения узлового зоба Американской Ассоциации клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической Ассоциации (2010). ТТГ – тиреотропный гормон, ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия.

товидной железы хирургическое лечение можно провести в послеродовом периоде.

- При обнаружении рака щитовидной железы в I-м или II-м триместре беременности тиреоидэктомия может производиться во II-м триместре, так как риск анестезии во II-м триместре минимальный. У женщин с высокодифференцированным раком щитовидной железы оперативное лечение можно отложить до послеродового периода. При обнаружении рака в III-м триместре беременности оперативное лечение должно проводиться в ближайшем послеродовом периоде.

В заключение приводим алгоритм диагностики и лечения узлового зоба (рис. 100.1), рекомендованный Американской Ассоциацией клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической Ассоциацией (2010).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

101 Лечение гиперпаратиреоза

Гиперпаратиреоз — это синдром, характеризующийся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (паратгормона).

В зависимости от происхождения различают следующие формы гиперпаратиреоза: первичный, вторичный, третичный и псевдогиперпаратиреоз.

Первичный гиперпаратиреоз — эндокринное заболевание, обусловленное первичной патологией паращитовидных желез (опухоль, гиперплазия) и характеризующееся избыточной продукцией паратгормона и гиперкальциемией.

Вторичный гиперпаратиреоз — это вторичная гиперфункция (гиперпродукция паратгормона) и гиперплазия паращитовидных желез в ответ на длительную гипокальциемию, гиперфосфатемию и низкий уровень кальцитриола.

Наиболее частыми причинами вторичного гиперпаратиреоза являются: патология почек (хроническая почечная недостаточность, канальцевый ацидоз); патология желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания витамина D (синдром мальабсорбции, резецированный желудок); билиарный цирроз печени; костная патология, идиопатическая остеомаляция; дефицит витамина D.

Третичный гиперпаратиреоз — это автономно функционирующая аденома паращитовидных желез, развивающаяся за счет гиперпластических процессов вследствие длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза.

Псевдогиперпаратиреоз — гиперпродукция паратгормона опухолями внепаратиреоидного происхождения.

Основные принципы лечения первичного гиперпаратиреоза

Распространенность первичного гиперпаратиреоза 0,015–0,052% среди взрослого населения, заболеваемость — 16–112 случаев на 10 000 человек ежегодно.

Наиболее частой причиной первичного гиперпаратиреоза является солитарная аденома какой-либо из паращитовидных желез (80–89% всех случаев гиперпаратиреоза), реже гиперпаратиреоз обусловлен множественными аденомами паращитовидных желез (2–3%), гиперплазией (2–6%) или раком паращитовидных желез (0,5–3%).

Приблизительно в 5% случаев первичный гиперпаратиреоз может быть одним из проявлений синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го (синдром Вермера) или 2-го типов.

Синдромы множественной эндокринной неоплазии

Это группа редких наследственных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, для которых характерно развитие опухолей в нескольких эндокринных железах и гиперсекреция различных гормонов.

Известны три разновидности синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН): МЭН типа I (синдром Вермера); МЭН типа IIa (синдром Сиппла), МЭН типа IIb (синдром Горлина).

В 1988 г. выделен локус 11-й хромосомы (11q 13), ответственный за развитие синдрома Вермера (МЭН I типа), в 1993 г. – ген RET-протоонкогена, приводящий к развитию МЭН II типа.

Синдром множественной эндокринной неоплазии I типа (синдром Вермера) включает следующие компоненты:

- Первичный гиперпаратиреоз — в 80% случаев обусловлен гиперплазией всех 4 паращитовидных желез, в 20% — опухолью одной из паращитовидных желез.
- Опухоли аденогипофиза:
 - пролактинома (макроаденома встречается у 60% больных);
 - АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза — у 25% больных, проявляется клиникой болезни Иценко-Кушинга;
 - соматотропинома — в избытке продуцирует СТГ, дает клинику акромегалии;
 - тиреотропинома — гиперсекретирует ТТГ, встречается очень редко, может вызывать развитие гипертиреоза.
- Опухоли островкового аппарата поджелудочной железы: гастринома (гиперпродуцирует гастрин, проявляется синдромом Золлингера-Эллисона — агрессивно протекающей язвой желудка или 12-перстной кишки), глюкагонома (проявляется гипергликемией, мигрирующим некротизирующим дерматитом, стоматитом, анемией), инсулинома (проявляется синдромом гипогликемии), випома (продуцирует вазоактивный интестинальный пептид, характерны поносы).
- Опухоли коры надпочечников (гормонально-неактивные — липомы).

Синдром множественной эндокринной неоплазии IIa типа (МЭН IIa) — синдром Сиппла включает следующие компоненты.

- Медуллярная карцинома щитовидной железы (наблюдается у 80–100% больных):
 - быстро распространяется по щитовидной железе и в регионарные лимфоузлы, быстро метастазирует;
 - в крови высокий уровень кальцитонина;
 - в опухоли большое количество амилоида.
- Феохромоцитома:
 - одно- или двусторонняя, чаще доброкачественная, реже — злокачественная, обычно больших размеров и хорошо выявляется на УЗИ, КТ, МРТ;
 - основной лабораторный признак — высокий уровень в крови и моче метанефрина и норметанефрина.
- Гиперпаратиреоз:
 - гиперплазия всех паращитовидных желез у > 80% больных;
 - опухоль одной из паращитовидных желез в 10% случаев.

Для **синдрома множественной эндокринной неоплазии типа IIb (МЭН IIb) — синдрома Горлина** характерны следующие компоненты:

- Медуллярный рак щитовидной железы (у 100% больных);
- Феохромоцитома (у 50% больных);
- Множественные нейромы слизистых оболочек (у 100% больных; нередко сочетание с нейрофиброматозом);
- Морфаноподобная внешность, разнообразные аномалии скелета;
- Гиперпаратиреоз (наблюдается лишь в единичных случаях МЭН IIb);
- Своеобразные черты лица: псевдопрогнатизм за счет мягких тканей, толстые губы, вывернутые веки.

Основные факторы патогенеза первичного гипопаратиреоза (необходимо учитывать при лечении)

При гиперпаратиреозе имеется дефект кальцийчувствительных рецепторов опухолевых и гиперплазированных клеток паращитовидных желез, вследствие чего порог их чувствительности к Са по сравнению с нормой снижен или полностью отсутствует. Это способствует усилению продукции паратгормона.

Избыток паратгормона приводит к следующим изменениям:

- в почках снижается порог реабсорбции фосфатов (возникает фосфатурия); усиливается канальцевая реабсорбция кальция, но этот эффект паратгормона нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой тоже увеличивается;
- в почках повышенное содержание паратгормона и гипофосфатемия стимулируют синтез кальцитриола в почечных канальцах; под его влиянием стимулируется всасывание Са в кишечнике, что еще больше усиливает гиперкальциемию;
- в почках — гиперкальциурия повреждает эпителий почечных канальцев и способствует образованию камней. Гиперкальциемия и гиперкальциурия могут приводить к нефрокальцинозу — отложению солей кальция в почечной паренхиме и снижению функции почек;
- в результате нечувствительности почечных канальцев к АДГ из-за массивной гиперкальциурии нарушается почечная реабсорбция воды и могут развиться полиурия и полидипсия, гипоизостенурия (инсипидарный синдром);
- в ЖКТ под действием паратгормона усиливается продукция соляной кислоты и пепсина, под действием гиперкальциемии — кальцификация тканей и сосудов органов ЖКТ, что приводит к развитию различных их поражений;
- в костях — происходит усиление как костной резорбции, так и костеобразования, но образование новой костной ткани отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию Са из костного депо и усилению гиперкальциемии. В итоге наблюдается снижение МПКТ разной степени выраженности, нарушение микроархитектоники кости, повышение ее хрупкости и патологические переломы при минимальной нагрузке. Наблюдается субпериостальная резорбция костей. Возможны педжетоидные изменения, когда компактный слой кости не истончен, а неравномерно утолщен. Развивается фиброзно-кистозная дисплазия, деформирующий остеоартроз и хондрокальциноз;
- влияние гиперкальциемии на ЦНС проявляется развитием депрессии или эйфории различной степени выраженности, вплоть до имитации психических заболеваний. При умеренной гиперкальциемии развиваются анорексия, анемия.

Клиническая классификация первичного гиперпаратиреоза

I. В зависимости от выраженности клинических симптомов (две первые формы — «мягкие»):

- бессимптомная (латентная) форма;
- малосимптомная форма;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- клинически манифестная без осложнений;
- клинически манифестная с осложнениями;
- нормокальциемический вариант с постоянно нормальным уровнем в крови общего и ионизированного кальция при повышенном уровне в крови паратгормона (нормокальциемический вариант может проявляться манифестной, малосимптомной или даже бессимптомной формой);
- гиперпаратиреоидный (гиперкальциемический) криз.

II. В зависимости от преобладания клинической симптоматики:

- костная форма (варианты: остеопоротический, педжетоидный, фиброзно-кистозный остеит);
- висцеропатическая (с преимущественным поражением почек, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, центральной нервной системы);
- смешанная форма (доминирует симптоматика поражения нескольких органов или систем).

Ранними симптомами заболевания являются:

- общая слабость, выраженное снижение силы в мышцах рук и ног, быстрая утомляемость, пациентам трудно долго стоять, подниматься по лестнице, они спотыкаются при ходьбе;
- раскачивающаяся «утиная» походка;
- боли в стопах (в связи с развитием плоскостопия вследствие поражения мышц стопы);
- выраженная жажда и полиурия (избыток кальция блокирует действие антидиуретического гормона на почечные канальцы, и вода не реабсорбируется в должной мере);
- расшатывание и выпадение зубов;
- значительное похудание.

Костная форма гиперпаратиреоза

Поражение костей и суставов встречается у большинства пациентов с гиперпаратиреозом.

Основными вариантами костной формы гиперпаратиреоза являются диффузный остеопороз, генерализованный фиброкистозный остеит, педжетоидный вариант.

При любом варианте костной формы пациента беспокоят общая слабость, боли в костях, особенно в позвоночнике, тянущего, ноющего характера, усиливающиеся при физической нагрузке. Наблюдается атрофия мышц.

Очень характерны спонтанные частые патологические переломы костей: тел позвонков, плеча, голени, ребер, шейки бедра. Переломы могут возникать без заметных травм или при небольших физических воздействиях. После переломов возможно формирование ложных суставов.

Из-за уменьшения МПКТ кости становятся мягкими и могут легко сгибаться.

Характерна деформация различных отделов скелета вследствие неправильного сращения переломов. Рост уменьшен за счет остеопороза и перелома позвонков, позвонки сплющены.

Генерализованный фиброкистозный остеит

- При генерализованном фиброкистозном остеите в костях резко увеличивается количество остеокластов, осуществляющих резорбцию костной ткани.
- В костях определяются участки фиброза, деминерализация и кисты, содержащие бурую жидкость (иногда геморрагическую массу или мукоидное вещество) и фиброзную ткань — «бурые опухоли». Определяется кистозное перерождение бедренной кости, костей таза, плеча, голени, предплечья, ребер, черепа. Кисты можно пропальпировать в виде «булавовидных вздутий». В 5–10% случаев появляются эпулиды (кисты) в области верхних челюстей.
- Наиболее ранний признак генерализованного фиброкистозного остеита — субпериостальная резорбция кортикального слоя кости, лучше видимая при рентгенологическом исследовании фаланг.

Диффузный остеопороз

- Остеопоротический вариант гиперпаратиреоза характеризуется снижением МПКТ различной степени выраженности, нарушением микроархитектоники кости, приводящими к повышенной хрупкости костей и возникновению нетравматических периферических переломов при минимальной нагрузке.
- Остеопороз легко распознается с помощью денситометрии и рентгенологического метода исследования.
- В отличие от других видов остеопороза при гиперпаратиреозе поражаются длинные трубчатые кости и меньше — позвоночник.

Педжетоидный вариант

- Педжетоидный тип костных изменений наблюдается у отдельных больных. При этом компактный слой костей не истончен, а утолщен и неравномерен, наблюдается «ватный рисунок» костей черепа.
- Подагра и псевдоподагра — наблюдаются редко.

Висцеропатическая форма гиперпаратиреоза

Поражение почек

- Образование камней в почках — наиболее характерная форма поражения почек при гиперпара-

тиреозе. Клинически это проявляется повторной почечной коликой. Почечно-каменная болезнь часто рецидивирует. Нефролитиаз имеет место у 15–20% больных. Обычно камни образуются в обеих почках. 5% больных с мочекаменной болезнью имеют гиперпаратиреоз.

- Из-за отложения кальция в паренхиме почек может развиться нефрокальциноз, который может привести к ХПН и уремии. Нефрокальциноз часто сопровождается полидипсией и полиурией, никтурией, так как гиперкальциемия блокирует эффект антидиуретического гормона, болями в пояснице.

Поражение органов пищеварения

- Часто рецидивирующая и сопровождающаяся выраженными клиническими проявлениями (болями в эпигастрии, изжогой) язва гастродуоденальной зоны. Возможны слюнные камни.
- У 10–12% больных развиваются панкреатиты с выраженной клинической картиной, панкреокалькулез, панкреокальциноз.
- Диспепсический синдром: анорексия, тошнота, рвота, запоры, похудание. Возможен токсический гепатит с желтухой (токсическое влияние избытка паратгормона и кальция).

Поражение сердечно-сосудистой системы

- Довольно часто имеется кальцификация органов сердечно-сосудистой системы с поражением сердечных клапанов и даже развитием пороков сердца, коронарных артерий (кальцификация коронарных артерий может быть выражена весьма значительно и приводить к ишемии миокарда).
- При объективном исследовании пациента обнаруживаются АГ, гипертрофия миокарда преимущественно левого желудочка и его диастолическая дисфункция, аритмии.

Нередко при гиперпаратиреозе наблюдаются нарушения психики, что проявляется быстрой психической утомляемостью, снижением памяти и умственных способностей; часто депрессией. При остром гиперпаратиреозе появляются слуховые и зрительные галлюцинации, возбуждение, при тяжелой гиперкальциемии (гиперкальциемический криз) возможно развитие сопорозного или коматозного состояния.

Поражение нервной системы может проявиться в виде различных парезов, параличей, периферических нейропатий.

В ряде случаев при гиперпаратиреозе наблюдается гиперпролактинемия, эректильная дисфункция, аменорея у женщин, нарушения фертильности.

Диагностика гиперпаратиреоза

В диагностике гиперпаратиреоза помогают данные лабораторных и инструментальных исследований (табл. 101.1).

Цели и способы лечения первичного гиперпаратиреоза

Цели лечения:

- нормализация или снижение содержания кальция и ПТГ в крови,
- ликвидация и/или предотвращение прогрессирования костно-висцеральных проявлений гиперпаратиреоза.

Таблица 101.1. Лабораторные и инструментальные данные при гиперпаратиреозе

Показатель	Данные
Уровень общего Ca в крови	> 2,75 ммоль/л
Уровень ионизированного Ca в крови	> 1,3 ммоль/л
Уровень фосфата в крови	< 0,7 ммоль/л или норма
Уровень ЩФ в крови	Повышен (при поражении костей) в 1,5–5 раз
Суточная экскреция фосфата с мочой	Гиперфосфатурия
Суточная экскреция кальция с мочой	Гиперкальциурия > 400 мг/сутки
ЭКГ-данные	Укорочение Q-T
Уровень паратгормона в крови	Выше нормы (> 70 пг/мл) и не снижается при введении Ca в/в
Содержание в крови 25(OH)D_3 (кальцидиола)	У большинства пациентов снижено, возможен нормальный уровень
Содержание в крови 1,25-гидроксивитамина D_3 (кальцитриола)	Норма или повышено
Rtg-картина костей	Субпериостальная резорбция, генерализованный фиброзно-кистозный остеит
Денситометрия	МПК снижена
КТ, МРТ, сканирование ПЩЖ с ^{99}Tc-MIBI	Опухоль ПЩЖ или гиперплазия одной, нескольких или даже всех ПЩЖ

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Хирургическое лечение

При наличии подтвержденной опухоли, гиперкальциемии и осложнений следует решить вопрос об операции.

Показаниями к хирургическому лечению являются:

- повышение уровня общего Ca в сыворотке крови выше нормы на 0,25 ммоль/л и более;
- гиперкальциемические кризы в анамнезе;
- СКФ < 60 мл/мин, уменьшение клиренса креатинина на 30%;
- мочекаменная болезнь с частыми обострениями, подтвержденная рентгенологически;
- повышение суточной экскреции кальция с мочой > 400 мг;
- снижение МПК в бедренной кости, лучевой кости или поясничных позвонках более чем на 2 SD по Т-критерию;
- низкотравматичные переломы в анамнезе или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков (также по данным МСКТ или МРТ);
- возраст больных моложе 50 лет;
- невозможность длительного тщательного наблюдения за больным или наличие у него болезни, затрудняющей медикаментозное лечение.

Объем хирургического вмешательства:

- удаление паращитовидной железы, в которой находится аденома; оставшиеся железы обычно атрофированы из-за избытка кальция и после удаления аденомы может развиться тяжелая гипокальциемия;
- при наличии гиперплазии всех паращитовидных желез удаляют три железы и половину четвертой. Однако, особенно при МЭН, оставшаяся половина одной железы гиперплазируется и гиперпаратиреоз персистирует;
- при постановке диагноза первичного гиперпаратиреоза во время беременности оперируют во II-м триместре.

В настоящее время в связи с усовершенствованием методов визуализации паращитовидных желез и возможностью интраоперационного экспресс-определения уровня паратгормона в крови разработана минимально инвазивная (селективная) паратиреоидэктомия. После удаления аденомы паращитовидной железы при отсутствии других аденом уровень паратгормона в крови падает уже через 15-20 минут в 2 раза и более, что практически исключает вероятность второй аденомы паращитовидной железы.

Эффективность оперативного лечения составляет 95-98%, однако возможны следующие осложнения:

- повреждение возвратного гортанного нерва и осиплость голоса;
- транзиторная или стойкая гипокальциемия;
- гипомагниемия;
- синдром «голодных костей» (после лечения тяжелых форм гиперпаратиреоза) — послеоперационная гипокальциемия. Лечение этого осложнения заключается в применении препаратов кальция (1500–3000 мг в сутки в пересчете на элементарный кальций) в сочетании с альфакальцидолом (1,5–3 мг в сутки) — см. главу «Лечение гипопаратиреоза».

Консервативная терапия

Нехирургическое лечение назначают в следующих ситуациях:

- «мягкие» формы первичного гипопаратиреоза с легкой гиперкальциемией или слегка сниженной МПК, нормальной или незначительно нарушенной функцией почек;
- отсутствие ремиссии гиперпаратиреоза после оперативного лечения;
- при манифестном гиперпаратиреозе, но при противопоказаниях к операции или отказе от операции.

Необходим контроль следующих параметров: уровень кальция в крови – 2-4 раза в год; СКФ, уровень паратгормона, суточная экскреция кальция с мочой –1 раз в 6 месяцев; УЗИ почек, рентгеновская денситометрия,ФЭГДС – 1 раз в год.

Медикаментозное лечение включает:

- бисфосфонаты;
- деносумаб;
- средства, ингибирующие секрецию паратгормона (кальцимиметик цинакальцет).

Немедикаментозное лечение включает диету с ограничением приема натрия, кальция, рекомендуется увеличение приема жидкости.

Основной группой препаратов для лечения являются **бисфосфонаты.**

Здесь лишь отметим, что бисфосфонаты не снижают концентрацию паратгормона, но уменьшают явления остеопороза, повышают минеральную плотность костей, предупреждают появление новых переломов, снижают содержание кальция в крови.

Наиболее часто применяют следующие препараты бисфосфонатов:

- *алендронат* (фосамакс, остеотаб, осталон, остеомакс) по 1 таблетке 70 мг 1 раз в неделю длительно;
- *ибандронат* (бонвива) в таблетках по 150 мг 1 раз в месяц;
- *ибандронат* (бонвива) внутривенно 3 мг 1 раз в 3 месяца.

Препараты алендроната и ибандроната для перорального приема должны приниматься утром натощак и после их приема нельзя ложиться во избежание попадания их в пищевод вследствие заброса из желудка и поражения пищевода. Следует находиться в вертикальном положении (сидеть, стоять, ходить) в течение 45–60 минут после их приема.

Для лечения первичного гиперпаратиреоза и уменьшения гиперкальциемии можно также рекомендовать **кальцитонин** по 100 МЕ внутримышечно через день. Кальцитонин является непосредственным антагонистом паратгормона, его применение позволяет снизить уровень кальция в крови до физиологической величины и предотвратить дальнейшее повышение в крови уровня паратгормона.

При легком гиперпаратиреозе у женщин в постменопаузальном периоде может быть применена **эстроген-заместительная** гормональная терапия. Эстрогены ингибируют высокую активность остеокластов при гиперпаратиреозе, уменьшают резорбцию костной ткани, способствуют уменьшению гиперкальциемии.

Деносумаб — предотвращает взаимодействие RANKL (лиганда рецептора активатора ядерного фактора κβ) с RANK (рецептором-активатором ядерного фактора κβ), тем самым ингибируя образование и активацию остеокластов, увеличивая МПКТ.

В последние годы для лечения гиперпаратиреоза применяют препараты, подавляющие секрецию паратгормона — **кальцимиметики**.

Кальцимиметики являются агонистами кальцийчувствительных рецепторов на клетках паращитовидных желез. Эти рецепторы являются основным регулятором секреции паратгормона. Кальцимиметики прямо подавляют уровень паратгормона, увеличивая чувствительность кальцийсенсорного рецептора к внеклеточному кальцию. Кальцимиметики в 73% случаев приводят к нормализации уровня кальция в крови.

Из кальцимиметиков применяют *цинакальцет (мимпара)* в таблетках по 30 мг, назначается препарат в суточной дозе от 30 до 180 мг. Цинакальцет (мимпара) существенно снижает уровень паратгормона и кальция в крови у пациентов с первичным гипопаратиреозом, раком паращитовидных желез. Цинакальцет особенно эффективен при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе.

Лечение вторичного гиперпаратиреоза

Наиболее частой причиной вторичного гиперпаратиреоза является хроническая почечная недостаточность.

Основными патогенетическими факторами вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности являются:

- уменьшение массы действующих нефронов и снижение скорости клубочковой фильтрации. Указанные факторы ведут к уменьшению экскреции фосфатов с мочой и увеличению содержания фосфатов в крови. Уменьшение массы действующих нефронов обусловливает снижение синтеза в почках гормона кальцитриола, что резко уменьшает реабсорбцию кальция в кишечнике, способствует гипокальциемии, которая стимулирует секрецию паратгормона;
- снижение количества и чувствительности кальцийсенситивных рецепторов в паращитовидных железах, что повышает секрецию паратгормона;
- уменьшение количества рецепторов к кальцитриолу в клетках паращитовидной железы;
- повышение активности фактора роста фибробластов 23, вырабатываемого остеоцитами (FGF 23). Этот фактор ингибирует продукцию 1,2-гидроксилазы, необходимой для синтеза кальцитриола. Повышение активности FGF 23 развивается в ответ на гиперфосфатемию и способствует дефициту кальцитриола; в свою очередь, дефицит кальцитриола уменьшает его подавляющий эффект на секрецию паратгормона;
- резистентность костной ткани к кальциемическому действию паратгормона, что сопровождается гиперсекрецией паратгормона.

Вышеназванные факторы в конечном итоге приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности.

Основными целями лечения вторичного гиперпаратиреоза являются:

- предупреждение или замедление развития и прогрессирования костных и сосудистых осложнений (фиброзного остеита, остеомаляции, артериальной гипертензии, кальцификации легочной артерии, легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка, кальцификации клапанов сердца), поражений нервной системы, эндокринных нарушений (гиперпролактинемии, эректильной дисфункции, аменореи);
- достижение оптимального уровня паратгормона в крови;
- нормализация содержания в крови кальция и фосфата.

В настоящее время рекомендуются следующие целевые уровни паратгормона в крови в зависимости от стадии ХПН (хронической болезни почек):

- стадия 3 (скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин) — целевой уровень паратгормона в крови 30–70 пг/мл (3,85–7,7 пмоль/л);

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- стадия 4 (скорость клубочковой фильтрации 15—29 мл/мин) — целевой уровень паратгормона в крови 70—110 пГ/мл (7,7—12,1 пмоль/л);
- стадия 5 (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин или гемодиализ) — целевой уровень паратгормона в крови около 150—300 пг/мл (16,5—33 пмоль/л).

Проверять содержание паратгормона в крови при 3-й стадии ХПН рекомендуется 1—2 раза в год, при 4-й стадии ХПН — каждые 3 месяца, при 5-й стадии ХПН — каждые 2—3 месяца.

Для лечения вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности применяются медикаментозные и хирургические методы.

Нехирургическое лечение

К нехирургическим методам относятся: соблюдение гипофосфатной диеты; применение фосфатсвязывающих препаратов; применение активных метаболитов витамина D; лечение кальцимиметиками.

Диета с ограничением продуктов, богатых фосфором (фосфатами)

Рекомендуется резко ограничить следующие продукты: молоко и молочные продукты, бобы, фасоль, соевые продукты, горох, овощные смеси, яйца, печень, лососевые рыбы, тунец, сардины, хлеб с отрубями, вафли, блюда из ячменной муки, кукурузный хлеб и другие продукты из кукурузы, пиво, кофе, колу, шоколад, орехи.

Фосфатсвязывающие препараты (фосфатбиндеры)

Для уменьшения гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности в настоящее время применяются *фосфатсвязывающие препараты* (фосфатбиндеры):

- не содержащие кальций и алюминий (севеламера гидрохлорид, лантана карбонат);
- содержащие алюминий;
- на основе кальция (карбонат кальция, глюконат кальция).

Наибольшее предпочтение в настоящее время отдается фосфатбиндерам, не содержащим кальций и алюминий.

Фосфатбиндеры, не содержащие кальций и алюминий — это *ренагель* (севеламера гидрохлорид) и *фосренол* (лантана карбонат).

Фосфатбиндеры, не содержащие кальций и алюминий, эффективно понижают уровень фосфатов в крови и опосредованно могут на определенное время остановить увеличение уровня паратгормона в крови и даже несколько его понизить.

Ренагель (севеламера гидрохлорид) выпускается в таблетках по 800 мг. Препарат не всасывается в желудочно-кишечном тракте, связывает в нем фосфаты, снижает концентрацию фосфатов в крови. В связи с отсутствием в ренагеле кальция он не увеличивает гиперкальциемию.

Обычно начальная доза ренагеля — 1 таблетка 800 мг. При уровне фосфатов в крови 1,76—2,42 ммоль/л препарат назначается внутрь по 800 мг (1 таблетка) 3 раза в день, при уровне фосфатемии > 2,42 ммоль/л — по 2 таблетки 3 раза в день. Лечение продолжается 2—3 месяца и более при контроле уровня фосфатов в крови. Следует отметить, что при длительном лечении ренагелем (севеламером) уровень фосфатов в крови снижается менее значительно и по сравнению с фосфатбиндерами, содержащими кальций.

Для усиления подавления секреции паратгормона ренагель (севеламер) можно использовать в комбинации с витамином D и препаратами кальция.

Сообщается о благоприятном влиянии севеламера на липидный спектр (снижение уровня в крови общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, что позволяет уменьшить сердечно-сосудистый риск. Севеламер замедляет также прогрессирование сосудистой кальцификации.

Переносимость препарата хорошая, однако иногда встречаются побочные эффекты: тошнота, рвота, боли в животе, диарея или запоры, головная боль, кожный зуд. Сообщается о возможном увеличении риска развития метаболического ацидоза в связи с увеличением бикарбонатов в крови.

Фосренол (лантана карбонат) выпускается в виде жевательных таблеток по 500 мг, 750 и 1000 мг. Механизм действия такой же, как у ренагеля. Контроль концентрации фосфатов в крови достигается при начальной дозе 750 мг в сутки, максимальная суточная доза препарата 3750 мг.

Обычно наиболее приемлемая концентрация фосфата в крови достигается при дозе фосренола 1500—3000 мг/сут. Переносимость препарата хорошая, возможны иногда побочные эффекты, аналогичные при лечении ренагелем.

Препараты, содержащие алюминий (алюминийсодержащие антациды — алмагель, алюмаг, содержащие алюминия гидроксид гидрат), за исключением препаратов, содержащих алюминия фосфат (фосфалюгель), могут также применяться в качестве фосфатбиндеров для уменьшения содержания фосфатов в крови при вторичном

гиперпаратиреозе вследствие почечной недостаточности. Однако при лечении алюминийсодержащими фосфатбиндерами существует опасность развития алюминиевой интоксикации с микроцитарной анемией, остеомаляцией и поражением центральной нервной системы. В настоящее время алюминийсодержащие фосфатбиндеры применяются редко короткими курсами (около 1 месяца) при выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других препаратов.

Фосфатбиндеры на основе кальция эффективно снижают уровень фосфата и паратгормона в крови, но при этом увеличивают риск гиперкальциемии и кальцифилаксии, так как от 20 до 30% принятого кальция поступает в кровоток. Наиболее часто в качестве фосфатбиндеров, содержащих соли кальция, применяется карбонат кальция. В настоящее время в связи с потенциальным риском сердечно-сосудистой кальцификации рекомендуется применять кальция карбонат в суточной дозе по элементарному кальцию 1–2 г в сутки.

Не рекомендуется применять кальция цитрат, так как он увеличивает всасывание алюминия в кишечнике, например, при лечении алюминийсодержащими фосфатбиндерами.

Лечение активными метаболитами витамина D

Согласно Национальному руководству РФ «Эндокринология» (издание 2012 г.), показаниями для назначения активных метаболитов витамина D являются: гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз, остеомаляция, ХПН у детей, проведение противосудорожной терапии у пациентов с ХПН, наличие проксимальной миопатии.

Подробно об активных метаболитах витамина D см. в главе «Лечение гипопаратиреоза».

Рекомендуется применение активных метаболитов витамина D в постоянном или интермиттирующем режиме под контролем содержания в крови кальция и фосфата (фосфора) 1 раз в 2 недели. Существует мнение, что постоянная и интермиттирующая методики лечения одинаково эффективны для снижения уровня паратгормона. Возможно применение активных метаболитов витамина D в виде пульс-терапии пероральными или внутривенными формами.

Внутривенная пульс-терапия рекомендуется обычно при тяжелых формах вторичного гиперпаратиреоза при уровне паратгормона в крови более 600 нг/мл.

Методики лечения активными метаболитами витамина D при вторичном гиперпаратиреозе при ХПН:

- альфакальцидол внутрь 1–4 мкг/нед длительно (эта доза распределяется на ежедневный прием или через день, или вся доза принимается 1 раз в неделю, или
- кальцитриол внутривенно 2–4 мкг 2 раза в неделю в течение 2–4 месяцев, далее кальцитриол принимается внутрь ежедневно (недельная доза 0,75–4 мкг), можно всю дозу принять 1 раз в неделю.

Л. Я. Рожинская, Л. В. Егшатян (2013) приводят следующие рекомендации по начальным дозам активных метаболитов витамина D в зависимости от уровня паратгормона, кальция, фосфора (фосфата):

- содержание в крови паратгормона 300–600 пг/мл, кальция < 2,37 ммоль/л, фосфора < 5,5 ммоль/л — рекомендуемая доза кальцитриола или альфакальцидола из расчета 3 раза в неделю внутрь 0,5–1,5 мкг или в/в 0,5–1,5 мкг;
- содержание в крови паратгормона 600–1000 пг/мл, кальция < 2,37 ммоль/л, фосфора < 1,78 ммоль/л — рекомендуемая доза кальцитриола или альфакальцидола из расчета 3 раза в неделю: внутрь по 1,0–4,0 мкг или в/в — 1,0–3,0 мкг;
- содержание в крови паратгормона > 1000 пг/мл, кальция < 2,5 ммоль/л, фосфора < 1,78 ммоль/л — рекомендуемая доза кальцитриола или альфакальцидола внутрь 3,0–7,0 мкг или в/в 3,0–5,0 мкг (из расчета 3 раза в неделю).

В настоящее время имеется препарат *парикальцитол (земплар)* — синтетический аналог кальцитриола, выпускается в капсулах по 1, 2, 4 мкг и в растворе для инъекций (5 мкг/мл) — ампулы по 1 и 2 мл.

Препарат применяется для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза при ХПН.

Согласно инструкции к препарату, доза для приема внутрь зависит от исходного уровня паратгормона в крови: при его уровне ≤ 500 пг/мл начальная доза составляет 1 мкг/сут или 2 мкг 3 раза в неделю; при уровне паратгормона > 500 пг/мл начальная доза 2 мкг/сут или по 4 мкг 3 раза в неделю. В дальнейшем доза регулируется в зависимости от полученного эффекта.

Внутривенно парикальцитол вводят болюсно, начальная доза составляет 0,04–0,1 мкг/кг не чаще, чем через день или каждый раз после гемодиализа. В дальнейшем дозу подбирают в зависимости от полученного эффекта.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Лечение кальцимиметиком цинакальцетом (Мимпара)

Препарат является модулятором кальцийчувствительных рецепторов и может снижать уровень паратгормона в крови при ХПН. Показаниями для назначения цинакальцета (мимпары) являются:

- неэффективность активных метаболитов витамина D;
- недостижение целевого уровня паратгормона из-за гиперкальциемии, гиперфосфатемии;
- резистентность к активным метаболитам витамина D (обычно это бывает при уровне паратгормона в крови более 1000 пг/мл).

Препарат цинакальцет (мимпара) применяется при отсутствии гипокальциемии в начальной дозе 30 мг 1 раз в день ежедневно в течение 1 месяца. Затем проверяется уровень паратгормона в крови и далее при недостаточном снижении уровня паратгормона и отсутствии гипокальциемии увеличивают дозу на 30 мг 1 раз в месяц.

Максимальная доза цинакальцета может составить 180 мг 1 раз в день. Максимальная длительность применения препарата 6 месяцев. Цинакальцет (мимпара) можно комбинировать с фосфатбиндерами, альфакальцидолом, кальцитриолом.

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению вторичного гиперпаратиреоза с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией паращитовидных желез (Л. Я. Рожинская, Л. В. Егшатян, 2013):

- постоянное наличие гиперкальциемии (может указывать на развитие третичного гиперпаратиреоза);
- рост величины произведения концентрации кальция на фосфор в сыворотке крови до 6,0–6,9 и выше при сочетании с прогрессирующей кальцификацией тканей;
- прогрессирующее поражение скелета вследствие вторичного гиперпаратиреоза;
- выраженная кальцифилаксия;
- мучительный и постоянный зуд кожи, не поддающийся всем другим методам лечения.

Хирургическое лечение заключается в паратиреоидэктомии.

В настоящее время сообщается о нехирургической паратиреоидэктомии путем чрескожных инъекций кальцитриола или этанола в гиперплазированные паращитовидные железы под контролем ультразвукового исследования.

Лечение гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза

Гиперкальциемический (гиперпаратиреоидный) криз — тяжелая, угрожающая жизни гиперкальциемия, развивающаяся после превышения критического уровня кальция в крови (> 3,0–3,5 ммоль/л) у больных гиперпаратиреозом (гиперпаратиреоидный криз) или при других заболеваниях, сопровождающихся гиперкальциемией.

Этиология

1. Избыточная секреция паратгормона:
 а) первичный гиперпаратиреоз (повышение продукции паратгормона вследствие аденомы, карциномы или гиперплазии одной или нескольких паращитовидных желез);
 б) вторичный гиперпаратиреоз (компенсаторное повышение продукции паратгормона в ответ на гипокальциемию различного генеза — при ХПН; при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции и снижением всасывания витамина D и кальция; при остеомаляции; при дефиците витамина D любой этиологии);
 в) третичный гипопаратиреоз (автономная гиперпродукция паратгормона с формированием аденомы на фоне гиперплазии паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе, чаще это бывает при ХПН);
 г) псевдогиперпаратиреоз (эктопированная секреция паратгормона);
 д) множественная эндокринная неоплазия I и II типа.
2. Гиперкальциемия при заболеваниях других эндокринных желез:
 а) хроническая надпочечниковая недостаточность;
 б) тиреотоксикоз;
 в) феохромоцитома;
 г) випома (опухоль поджелудочной железы, продуцирующая вазоактивный интестинальный пептид).
3. Гиперкальциемия, обусловленная дефектами рецепторов Ca^{2+} на паратиреоцитах и клетках почечных канальцев:
 а) семейная доброкачественная гиперкальциемия;
 б) гиперкальциемия новорожденных (гомозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия).

4. Остеолитическая паранеопластическая гиперкальциемия:
 а) злокачественные опухоли костной ткани;
 б) метастазы злокачественной опухоли в кости;
 в) злокачественные гематологические заболевания (лейкоз, лимфома, лимфогранулематоз, миеломная болезнь).
5. Активация рецепторов паратгормона и усиление резорбции костной ткани:
 а) метафизарная хондродисплазия Янсена — редкая форма карликовости, связанная с бессимптомной выраженной гиперкальциемией и гипофосфатемией.
6. Болезнь Педжета.
7. Усиленное всасывание кальция в кишечнике:
 а) гипервитаминоз D;
 б) злокачественные новообразования, продуцирующие кальцитриол 1,25 $(OH)_2Д_3$;
 в) лимфома, лимфогранулематоз, семинома, рак почек;
 г) гранулематозы, сопровождающиеся избыточной продукцией кальцитриола 1,25 $(OH)_2Д_3$ (саркоидоз, туберкулез, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, проказа, бериллиоз, гранулема, вызванная инородным телом).
8. Гиперкальциемия, обусловленная экзогенными факторами:
 а) передозировка кальция;
 б) синдром Бернетта (гиперкальциемия + метаболический алкалоз + нарушение функции почек; синдром развивается вследствие избыточного употребления молока, кальция, всасывающихся антацидов);
 в) лечение тиазидовыми диуретиками, эстрогенами, литием, андрогенами, тамоксифеном;
 г) избыточное парентеральное питание;
 д) передозировка витамина А.
9. Длительная обездвиженность.
10. Пониженное поглощение кальция костной тканью (интоксикация алюминием).
11. Острая почечная недостаточность.

Среди перечисленных причин гиперкальциемии самыми частыми (более 90% случаев) являются первичный гиперпаратиреоз (основная причина) и злокачественные новообразования (вторая важнейшая причина).

Развитие гиперкальциемии при злокачественных заболеваниях имеет два основных механизма.

Согласно Clatter (1992), первый механизм — это локальный остеолизис, при котором продукты жизнедеятельности опухолевых клеток — цитокины — стимулируют локальную резорбцию кости остеобластами и вымывание кальция в кровь. Эта форма паранеопластической гиперкальциемии бывает только при обширном поражении костей опухолью, чаще всего при метастазах рака молочной железы, миеломной болезни, лимфоме.

Второй механизм — продукция опухолью пептида, близкого к паратгормону, который действует через рецепторы самого паратгормона. Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия чаще всего вызывается раком легких, пищевода, почек, мочевого пузыря, яичников, молочной железы, причем, как правило, это далеко зашедший процесс.

Другие причины гиперкальциемии встречаются редко.

Провоцирующими факторами в развитии гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза являются инфекции, переломы, операции, беременность, многократная и грубая пальпация области щитовидной железы.

Основные патогенетические факторы

- Угнетающее действие гиперкальциемии на ЦНС;
- тяжелое обезвоживание организма вследствие нарушения концентрационной функции почек, канальцевой реабсорбции;
- потеря натрия, калия, магния, фосфатов;
- смена полиурической стадии олигурической, что способствует дальнейшей гиперкальциемии;
- кальциноз миокарда, сосудов, почек, легких, ЖКТ с нарушением функции этих органов;
- развитие ДВС-синдрома.

Частота летальных исходов при гиперкальциемическом кризе достигает 65%. Причинами смерти являются тяжелые функциональные и морфологические изменения жизненно важных органов (головного мозга, почек, печени, миокарда, легких).

Диагностические критерии гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза

1. Анамнестические:
 - длительное существование симптомов гиперпаратиреоза до развития криза (нарастающая мышечная слабость, жажда, полиурия, симптомы поражения костей, почек, системы органов пищеварения — тяжело протекающая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, панкреатит);
 - выявление характерных провоцирующих криз факторов: ощелачивающая молочная диета, прием антацидных препаратов, длительная

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

иммобилизация, передозировка витамина D, грубая пальпация щитовидной железы.

2. Клинические:
 - выявление симптомов хронической гиперкальциемии при осмотре: обнаружение кальцификатов в области век, ободкового кератита (отложение солей кальция по периферии роговицы), эпулидов в области верхней челюсти, рахитической деформации скелета;
 - пальпаторное выявление паратиреоаденомы (при пальпации области щитовидной железы);
 - типичные симптомы гиперкальциемического криза:
 а) острые боли в эпигастрии, тошнота, неукротимая рвота, полиурия (сменяющаяся олигоанурией), резкая мышечная слабость, боли в костях;
 б) выраженное обезвоживание (сухость кожи, языка, губ, снижение тургора кожи, заострившиеся черты лица);
 в) высокая лихорадка (38–39 °С);
 г) психоневрологические нарушения (спутанность сознания, ступор или острый галлюцинаторный психоз, снижение сухожильных рефлексов);
 д) выраженные нарушения со стороны органов пищеварения (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язв желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит);
 е) тяжелая острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, что проявляется выраженной одышкой, цианозом, холодным потом, нитевидным пульсом, артериальной гипотензией вплоть до коллапса, глухостью тонов, аритмией сердца, часто ритмом галопа;
 ж) острая почечная недостаточность, что проявляется анурией, нарастающей интоксикацией, усугублением диспепсических явлений.

3. Лабораторные и инструментальные:
 - высокий уровень содержания кальция в крови (обычно > 3,5 ммоль/л);
 - снижение содержания в крови магния, калия, фосфата, однако при развитии ОПН возможны гиперкалиемия и гиперфосфатемия);
 - высокое содержание в крови паратгормона;
 - резкое увеличение содержания в крови щелочной фосфатазы;
 - ЭКГ-данные: укорочение интервала Q-T, удлинение интервалов PR и QRS, уплощение или инверсия зубца T;
 - экстренное Rtg-исследование выявляет генерализованный остеопороз, очаги костной деструкции в метафизах и диафизах трубчатых костей, периостальную резорбцию концевых фаланг пальцев кистей, деформацию костей;
 - экстренное УЗИ щитовидной железы иногда выявляет паратиреоаденому;
 - обнаружение паратиреоаденомы методом КТ (это не всегда возможно при очень тяжелом состоянии пациента).

Лечебная программа при гиперпаратиреоидном (гиперкальциемическом) кризе

Лечение преследует цель — снижение уровня кальция в крови до 2,6 ммоль/л (при этой величине кальция в крови симптомы гиперкальциемического криза купируются).

Лечебная программа включает:

1. Регидратацию и увеличение почечной экскреции кальция с мочой с помощью метода форсированного диуреза.
2. Уменьшение гиперкальциемии с помощью бисфосфонатов.
3. Повышение фиксации кальция в костях с помощью кальцитонина.
4. Применение глюкокортикоидов.
5. Применение диализной терапии.
6. Срочное хирургическое лечение.

Лечение пациента проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации. Производится катетеризация подключичной вены, мониторируется ЦВД, производится катетеризация мочевого пузыря и учитывается почасовой диурез, экстренно выполняются лабораторные исследования, ЭКГ, назначается консультация невропатолога.

1. Регидратация и увеличение почечной экскреции кальция с мочой с помощью метода форсированного диуреза

В первые 2–3 часа в/в капельно вводят 2–3 л изотонического раствора натрия хлорида, затем 100 мг фуросемида. Введение фуросемида следует производить не ранее, чем через 30 минут от начала регидратации или лучше после полной регидратации во избежание усугубления внеклеточной потери жидкости.

В дальнейшем инфузии проводятся с меньшей скоростью, по 200–300 мл/час (суточная доза —

4–6 л под контролем ЦВД), введение фуросемида можно производить по 80–100 мг каждые 2–3 ч под контролем АД, ЦВД. Необходимо контролировать уровень К в крови во избежание гипокалиемии.

Регидратация может осложниться отеком легких, поэтому мониторирование ЦВД обязательно!

2. Уменьшение гиперкальциемии с помощью бисфосфонатов

Применяются следующие препараты бисфосфонатов:

- *памидронат (аредиа)* — 15–90 мг в/в капельно в течение 4 часов однократно;
- *ибандронат (бонвива)* — 2–6 мг в/в капельно в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 2 часов. Повторная инфузия возможна через 18–19 дней после введения дозы 2–4 мг или через 26 дней после дозы 6 мг;
- *золедронат (зомета)* — 4 мг в/в в течение 15 минут однократно;
- *клодронат (бонафос)* — 300 мг в/в капельно в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 2 часов ежедневно в течение 5 дней.

Возможные побочные эффекты при в/в введении бисфосфонатов: повышение температуры тела, гиперкреатининемия, лимфопения, общая слабость, миалгии. Противопоказаны при СКФ < 35 мл/мин.

3. Повышение фиксации кальция в костях с помощью кальцитонина

Кальцитонин является гормоном щитовидной железы, способствует интенсивному поступлению кальция из крови в костную ткань, противодействует резорбтивному действию паратгормона на кость.

Обычно используют кальцитонин лосося в виде препарата *миакальцик* в/в медленно или капельно по 4–8 ЕД/кг каждые 6 часов в течение 24 часов.

Обычно миакальцик назначается при недостаточном эффекте бисфосфонатов. Миакальцик можно применять также и при почечной недостаточности. Возможны побочные эффекты: приливы, тошнота, аллергические реакции.

4. Применение глюкокортикостероидов

Глюкокортикоиды широко применяются в лечении гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза. Они оказывают следующее действие:

- уменьшают всасывание кальция в кишечнике, блокируя действие витамина D;
- увеличивают экскрецию кальция с мочой;
- уменьшают явления коллапса.

В целом под влиянием глюкокортикостероидов содержание кальция в крови при гиперпаратиреоидном кризе снижается. Рекомендуется внутривенное введение водорастворимого гидрокортизона гемисукцината или солукортэфа по 50-100 мг 3 раза в день или преднизолона по 30 мг 3 раза в день.

Глюкокортикостероиды особенно эффективны при лечении гиперкальциемии, обусловленной интоксикацией витамином D, саркоидозом, миеломной болезнью, лимфопролиферативными заболеваниями

5. Применение диализной терапии

Диализная терапия рекомендуется в комплексной терапии гиперкальциемического криза. Применяется гемодиализ, но с использованием бескальциевого диализата. Гемодиализ позволяет достаточно быстро снизить уровень кальция в крови и улучшить состояние пациента. Можно использовать перитонеальный диализ, но диализаты также должны быть из кальция.

Перитонеальный диализ менее эффективен, чем гемодиализ, в лечении гиперкальциемического криза. Гемодиализ особенно важен в лечении криза, осложнившегося олигоанурией.

6. Срочное хирургическое лечение

Если гиперпаратиреоидный криз развился у пациента с аденомой, карциномой или гиперплазией паращитовидных желез, самым эффективным методом лечения криза является экстренное хирургическое удаление опухоли или субтотальная резекция гиперплазированных паращитовидных желез. Однако к хирургическому лечению следует приступать после улучшения общего состояния и ликвидации сердечно-сосудистой и почечной недостаточности.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

102 Лечение гипопаратиреоза

Гипопаратиреоз — клинико-биохимический синдром, характеризующийся абсолютным или функциональным дефицитом паратгормона или тканевой резистентностью к нему, что приводит к нарушению кальций-фосфорного обмена с развитием синдрома гипокальциемии, основным клиническим признаком которой являются приступы тонических судорог.

Гипопаратиреоз встречается у 0,2—0,3% населения.

При лечении гипопаратиреоза очень важно учитывать причины, его вызывающие.

Этиология гипопаратиреоза

I. **Деструкция (повреждение) или полное удаление паращитовидных желез** во время операций на щитовидной железе или на шее (послеоперационный гипопаратиреоз) — самая частая причина гипопаратиреоза. Если паращитовидные железы были полностью удалены во время операции тотальной тиреоидэктомии, возникает абсолютная недостаточность паратгормона и требуется пожизненная терапия препаратами кальция и витамина D. Однако гипопаратиреоз может развиваться не только в результате полного удаления паращитовидных желез, но и вследствие их травмирования во время операции, за счет нарушения их кровообращения, развития фиброза тканей в зоне операции. В некоторых случаях при нетяжелом повреждении паращитовидных желез во время операции в отдаленном послеоперационном периоде возможно восстановление их функции (транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз).

II. **Облучение шеи или лечение радиоактивным йодом заболеваний щитовидной железы**. Паращитовидные железы обычно резистентны к облучению, однако в некоторых случаях после лучевой терапии возможно развитие гипопаратиреоза вследствие лучевого повреждения паращитовидных желез. После радиотерапии гипопаратиреоз может развиться через несколько месяцев или недель.

III. **Аутоиммунное поражение паращитовидных желез**. Аутоиммунный гипопаратиреоз может быть изолированным или компонентом аутоиммунного полиэндокринного синдрома. При изолированном аутоиммунном гипопаратиреозе появляются антитела к рецепторам кальция и связанному с ними белку G 120 kDa на мембранах клеток паращитовидных желез. В норме этот белок реагирует даже на минимальное снижение уровня кальция в крови. Появившиеся антитела связывают белок G 120 kDa, и он не стимулирует в должной степени секрецию паратгормона, уровень паратгормона в крови остается низким, развивается гипокальциемия. Аутоиммунный гипопаратиреоз может быть компонентом аутоиммунного полиэндокринного синдрома-1. Этот синдром обусловлен мутациями гена аутоиммунного регулятора (AIRE-ген) на хромосоме 21q.22.3. Аутоиммунный полиэндокринный синдром-1 включает аутоиммунный гипопаратиреоз (у 82% пациентов), аутоиммунную надпочечниковую недостаточность (у 67% пациентов), аутоиммунный гипогонадизм (у 45% пациентов), аутоиммунные тиреопатии (гипотиреоз или диффузный токсический зоб у 10—11% пациентов), хронический кандидамикоз кожи и слизистых оболочек (у 78% пациентов), реже наблюдаются сахарный диабет 1 типа, B_{12}-дефицитная анемия, хронический активный гепатит, синдром мальабсорбции, витилиго, алопеция.

IV. **Поражение паращитовидных желез при хронических гранулематозных заболеваниях (саркоидоз, туберкулез и др.)**.

V. **Травматическое повреждение паращитовидных желез.**

VI. **Инфильтрация ткани паращитовидных желез металлами** (инфильтрация железом при гемохроматозе, талассемии, медью при болезни Коновалова-Вильсона).

VII. **Поражение паращитовидных желез при тяжело протекающих инфекционно-септических заболеваниях с тяжелой интоксикацией.**

VIII. **Поражение паращитовидных желез при амилоидозе.**

IX. **Метастазы злокачественных опухолей в паращитовидные железы** (например, при раке молочной железы).

X. **Врожденная гипоплазия или аплазия паращитовидных желез.**

В настоящее время при врожденном недоразвитии паращитовидных желез обнаруживают довольно часто различные генетические нарушения. При этом гипопаратиреоз может быть изолированным или в сочетании с другими аномалиями развития.

При семейном изолированном гипопаратиреозе наблюдаются аутосомно-рецессивный или Х-связанный варианты наследования. При аутосомно-рецессивном типе наследования установлены мутации гена GCMB (glial cells missing B), кодирующего ядерную транскрипцию фактора, необходимого для оптимального развития паращитовидных желез. При мутациях гена GCMB паращитовидные железы гипоплазированы или имеется их аплазия.

Сочетание врожденного гипопаратиреоза (вследствие недоразвития паращитовидных желез) и других аномалий развития наблюдается при следующих генетических синдромах:

- синдром Ди-Джорджи (микроделеция хромосомы 22 в регионе 22q11.21-q.11.23) — агенезия паращитовидных желез в сочетании с аплазией вилочковой железы, иммунологической недостаточностью и врожденными уродствами («заячья губа», «волчья пасть», рото-глоточные нарушения, врожденные пороки сердца);
- синдром Баракат (две неперекрывающие делеции хромосомы 10 в регионе 10p14–10pter) — врожденный гипопаратиреоз в сочетании с неврогенной глухотой и почечной дисплазией);
- синдром Саньярд-Сакати (мутация гена TBCE) — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризуется врожденным гипопаратиреозом в сочетании с задержкой роста, умственного развития, внешними фенотипическими признаками (глубоко посаженные глаза, тонкая верхняя губа, клювообразный нос, вдавленная переносица, большие уши);
- синдром Кенни-Кафи (при рецессивной форме дефект гена на хромосоме 1q 43–44) — врожденный гипопаратиреоз в сочетании с гиперостозом костей свода черепа, стенозом костномозговых каналов и трубчатых костей;
- синдром Кирнса-Сейра — врожденный гипопаратиреоз в сочетании с пигментной ретинопатией, наружной офтальмопатией, атаксией, атриовентрикулярной блокадой, миопатией, кардиопатией;
- синдром Пирсона — сочетание врожденного гипопаратиреоза с нейтропенией, сидеробластной анемией, экзокринной панкреатической недостаточностью, наклонностью к лактат-ацидозу.

Врожденный гипопаратиреоз может быть компонентом митохондриальных заболеваний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий:

- синдром MELAS (Mytochondrial encephalopathy lactat acidosis, stroke-like episodes — митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды). К развитию синдрома приводят миссенсные точечные мутации и делеции мтДНК. В 80% случаев синдрома MELAS имеются мутации A3243GtRNALeu. При этом синдроме наряду с врожденным гипопаратиреозом наблюдаются инсультоподобные эпизоды, задержка психического развития в детском возрасте и деменция в поздних стадиях развития пациента, миопатии, низкорослость, лактатацидоз, сахарный диабет, нейросенсорная тугоухость, кардиомиопатия, периферическая нейропатия, атрофия зрительного нерва, протеинурия, возможно развитие хронической почечной недостаточности. Обычно у пациентов наблюдаются разные сочетания указанных симптомов, полного набора указанных признаков у одного пациента, конечно, может не быть.

XI. **Мутация гена паратгормона во 2-м экзоне.** Эта мутация нарушает превращение препропаратгормона в про-паратгормон и далее в активный паратгормон. В результате секреция паратгормона снижается.

XII. **Снижение функции паращитовидных желез, обусловленное нарушением их регуляции** (недостаточная секреция паратгормона в ответ на гипокальциемию). Некоторые эндокринологи называют эту ситуацию функциональным дефицитом паратгормона.

Различают первичную и вторичную формы нарушения регуляции функции паращитовидных желез.

Первичное нарушение регуляции функции паращитовидных желез и снижение секреции паратгормона обусловлено мутацией гена кальций-чувствительного рецептора (CASR), расположенного на 3-й хромосоме в регионе 3q13.3-q21. Кальций-чувствительные рецепторы имеются также на мембранах клеток паращитовидных желез. Мутации гена CASR увеличивают чувствительность клеток и тканей организма к содержанию кальция во внеклеточной жидкости, и это обусловливает

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

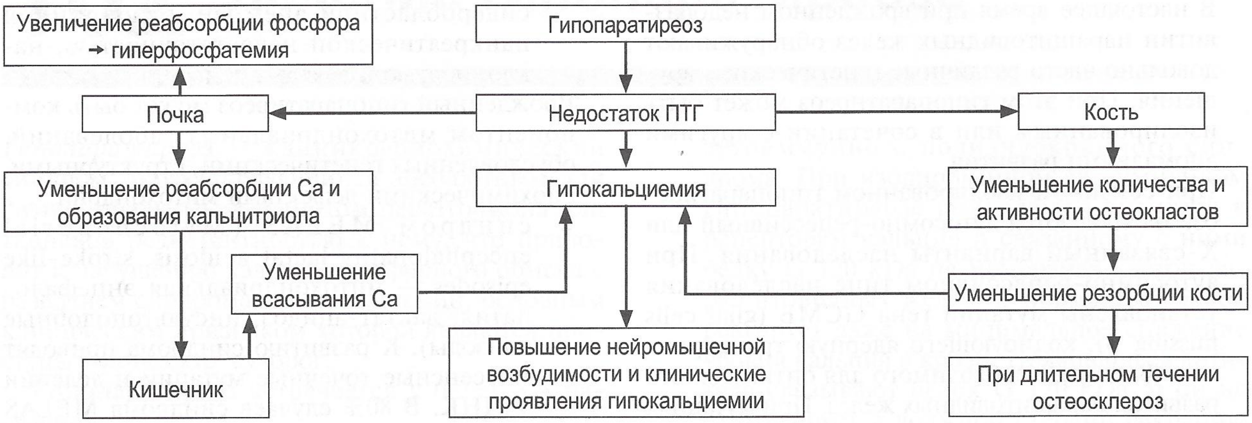


Рис 102.1. Патогенез гипопаратиреоза.

снижение секреции паратгормона и развитие гипокальциемии. Активация CASR в почках стимулирует гиперкальциурию и усугубляет гипокальциемию.

Вторичное снижение функции паращитовидных желез и снижение секреции паратгормона может наблюдаться в следующих ситуациях:

- гипопаратиреоз у новорожденных, родившихся от матерей, страдающих гиперпаратиреозом и имеющих гиперкальциемию. У таких новорожденных подавляется секреция паратгормона, развивается гипокальциемия, которая может сохраняться в течение первых 3 недель жизни, но иногда в течение года, в последующем наступает нормализация функции паращитовидных желез;
- гипомагниемия (вследствие нарушения всасывания магния в кишечнике при синдроме мальабсорбции, длительной диарее, алкоголизме) подавляет секрецию паратгормона и может стать причиной гипопаратиреоза.

Основные факторы патогенеза гипопаратиреоза

Все вышеприведенные этиологические факторы приводят к включению следующих основных механизмов патогенеза:

1. Недостаток паратгормона снижает активность остеокластов, уменьшает резорбцию кости и поступление Са в кровь.
2. Уменьшается синтез активного витамина D_3 (кальцитриола), уменьшается всасывание Са в кишечнике, что способствует развитию гипокальциемии и нарушению ремоделирования костей.
3. В почках из-за недостатка паратгормона увеличивается реабсорбция фосфата и развивается гиперфосфатемия и гипокальциемия.
4. Отрицательный кальциевый и положительный фосфорный баланс нарушают электролитное равновесие, изменяются соотношения кальций/фосфор и натрий/калий. Это ведет к нарушению проницаемости клеточных мембран, в частности, нервных клеток, изменению процессов поляризации в области синапсов, повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, развитию судорог.
5. Гипомагниемия (характерна для гипопаратиреоза) способствует выходу ионов К из клеток, что повышает нервно-мышечную возбудимость.
6. Нарушения обмена Са, Р, Mg способствуют развитию значительных трофических нарушений (замедление роста детей, изменения кожи и ее придатков, хрусталика).

Схематично патогенез гипопаратиреоза представлен на рис. 102.1.

Клинические проявления гипопаратиреоза

В зависимости от выраженности клинических проявлений различают следующие клинические формы гипопаратиреоза (рис. 102.2).

В клинической картине явного гипопаратиреоза выделяют 4 синдрома:

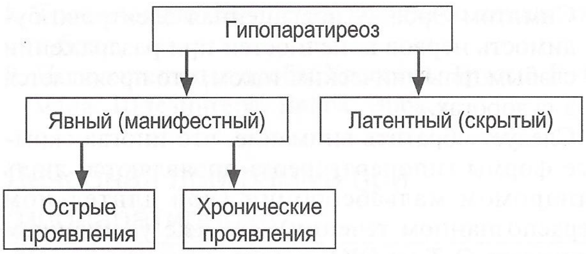


Рис 102.2. Клинические формы гипопаратиреоза.

1. Тетанический, судорожный синдром (повышенная нервно-мышечная возбудимость).
2. Синдром изменений чувствительной сферы и вегетативных функций.
3. Синдром поражения ЦНС, мозговых нарушений.
4. Изменения кожи и трофические нарушения.

Тетанический (судорожный) синдром является ведущим и характеризуется судорожным тоническим сокращением различных мышечных групп. Появлению судорог предшествуют парестезии.

Чаще всего наблюдаются судороги мышц верхних и нижних конечностей, мышц лица. Могут вовлекаться в судорожный процесс и другие мышечные группы. При сокращении мышц туловища оно разгибается кзади (опистотонус); судороги межреберных мышц и диафрагмы нарушают дыхание; судороги мышц гортани (ларингоспазм) проявляются инспираторной одышкой, шумным стенотическим дыханием, возможна асфиксия; судороги мышц пищевода приводят к нарушению глотания; судороги мышц привратника (пилороспазм) обусловливают тошноту, рвоту, боли в эпигастрии; спазм мышц кишечника вызывает кишечную колику, запоры; спазм мышц мочевого пузыря вызывает боли внизу живота и невозможность помочиться; при коронароспазме появляются интенсивные боли в области сердца.

Судороги очень болезненны и могут затягиваться на продолжительное время.

Синдром вегетативных дисфункций проявляется ощущением похолодания или жара, потливостью, головокружением, обмороками, мигренью, звоном в ушах, чувством обмирания, ощущением перебоев в области сердца.

Больные очень чувствительны к громкой музыке, резким звукам, интенсивному шуму, неадекватно воспринимают температуру окружающей среды, имеют повышенную чувствительность к горькому и сладкому.

Особенно большую значимость имеет синдром поражения центральной нервной системы и мозговых нарушений.

Синдром поражения центральной нервной системы характеризуется следующими проявлениями:

- при длительной гипокальциемии развиваются *изменения психики, неврозы, эмоциональные нарушения (депрессия, тоска, бессонница)*;
- во время тяжелых приступов тетании возможно *развитие отека мозга* со стволовыми и экстрапирамидными симптомами. Мозговые нарушения при гипопаратиреозе могут проявляться *эпилептиформными приступами*, клинически и ЭЭГ-ски сходными с генуинной эпилепсией; отличием служит быстрая благоприятная динамика ЭЭГ при достижении стойкой нормокальциемии, чего не бывает при классической эпилепсии. Характерен также купирующий эффект внутривенного введения Са. В отличие от истинной эпилепсии, сознание не теряется. Нередко эпилепсия вообще является единственным симптомом гипопаратиреоза, поэтому необходимо проверять содержание Са в крови у каждого больного с эпилепсией;
- при гипопаратиреозе возможно развитие и настоящей эпилепсии;
- наиболее тяжелые неврологические изменения наблюдаются у больных с внутричерепной кальцификацией, в частности, в области базальных ганглиев, а также над турецким седлом, иногда в области мозжечка. Проявления, связанные с внутричерепной кальцификацией, полиморфны и зависят от локализации кальцификатов и степени повышения внутричерепного давления;
- чаще других наблюдаются *явления эпилептиформного типа* и *паркинсонизм*;
- поражение нервной системы при гипопаратиреорзе может протекать в виде *синдрома Фара*, который проявляется:
 — обызвествлением в области базальных ганглиев мозга;
 — эпилепсией;
 — деменцией;
 — головными болями;
 — экстрапирамидными знаками.

Для гипопаратиреоза характерны изменения кожи и трофические нарушения: сухость, шелушение кожи, пигментация или очаги витилиго, ломкость и тусклость ногтей, выпадение волос, кариес и дефекты эмали зубов, нарушение роста у детей, возможно развитие гипокальциемической катаракты.

Синдром поражения центральной нервной системы и трофические нарушения особенно характерны для хронической формы гипопаратиреоза, реже при хронической форме наблюдаются судороги.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Латентные формы гипопаратиреоза и их диагностические критерии

Скрытые (латентные) формы гипопаратиреоза характеризуются отсутствием судорог, трофических нарушений (или очень небольшими их проявлениями), отсутствием значительных изменений центральной нервной системы.

Для диагностики латентных форм гипопаратиреоза используют следующие пробы (симптомы):

- Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва впереди наружного слухового прохода. Различают симптом Хвостека I степени, когда сокращаются все мышцы лица на стороне постукивания; II степени — сокращаются мышцы в области крыльев носа и угла рта; III степени — только в области угла рта. Несомненное значение имеет только с-м Хвостека I степени, с-мы II-III степени могут наблюдаться при неврозах, истерии, кахексии, астении.
- Симптом Труссо — судороги в области кисти («рука акушера», «пишущая рука») через 2–3 минуты сдавления плеча манжетой тонометра (воздух нагнетается в манжету до исчезновения пульса на лучевой артерии, т. е. уровня чуть выше систолического АД).
- Симптом Вейса — сокращение мышцы век и лобной мышцы при поколачивании у наружного края глазницы.
- Симптом Гофмана — появление парестезии при надавливании в месте выхода I ветви тройничного нерва (у внутреннего края брови).
- Симптом Шлезингера — судороги в разгибательных мышцах бедра и стопы при быстром пассивном сгибании ноги в тазобедренном суставе при выпрямленном коленном суставе.
- Симптом Эрба — повышенная электровозбудимость нервов конечностей при раздражении слабым гальваническим током, что проявляется в судорогах.

Следует обратить внимание, что иногда скрытые формы гипопаратиреоза проявляются лишь синдромом мальабсорбции (при длительном нераспознанном течении), а также удлинением интервала Q-T на ЭКГ и пароксизмами «веретенообразной» желудочковой тахикардии.

Весьма характерные для гипопаратиреоза изменения обнаруживаются при *рентгенографии костей*: остеосклероз, периостоз длинных трубчатых костей; лентовидные уплотнения метафизов; преждевременное обызвествление реберных хрящей.

При компьютерной томографии и МРТ головного мозга определяется обызвествление базальных ядер, сосудов и оболочек головного мозга.

Данные лабораторных исследований, необходимые для постановки диагноза гипопаратиреоза и для контроля эффективности его лечения, представлены в табл. 102.1. Необходимо также определять содержание в крови кальцитриола (обычно снижено) и кальцидиола (отражает обеспеченность организма витамином Д).

Приводим *диагностические критерии гипопаратиреоза.*

1. Указание в анамнезе на операцию на щитовидной железе, околощитовидных железах, лечение I^{131}.
2. Приступы тонических судорог.
3. Гипокальциемия, гипокальциурия.
4. Гиперфосфатемия, гипофосфатурия.
5. Снижение уровня паратгормона в крови.
6. Удлинение интервалов QT и ST на ЭКГ.
7. Катаракта.

Таблица 102.1. Лабораторная диагностика гипопаратиреоза

Показатель	Норма	Гипопаратиреоз
Содержание общего кальция в крови	2,21–2,75 ммоль/л	Снижено
Содержание ионизированного кальция в крови	1,03–1,29 ммоль/л	Снижено
Содержание фосфора (фосфата) в крови	0,64–1,29 ммоль/л	Повышено
Экскреция кальция с мочой	200–400 мг/сут.	Повышена
Содержание паратгормона в крови	15–65 пг/мл (ЭХЛА) 11–62 пмоль/л (РИА)	Снижено

Примечания: ЭХЛА — электрохемилюминисцентный анализ.
РИА — радиоиммунный анализ.
При оценке содержания общего Са сыворотки крови следует вносить поправку в зависимости от уровня альбумина: при содержании альбумина сыворотки менее 40 г/л к определяемому уровню кальция добавляют 0,1 ммоль/л на каждые недостающие 6 г/л альбумина. При содержании альбумина более 40 г/л вычитают 0,1 ммоль/л на каждые избыточные 6 г/л альбумина.

8. Трофические нарушения кожи и ее придатков, зубов.
9. Положительные пробы Хвостека, Труссо, Гофмана, Шлезингера, Вейса, Эрба.

Лечебная программа при гипопаратиреозе

Лечение гипопаратиреоза является пожизненным (за исключением редких случаев транзиторного гипопаратиреоза) и заключается в нормализации показателей кальций-фосфорного обмена (в первую очередь устранение гипокальциемии, нормализация уровня кальция в крови), что устраняет и предупреждает судорожный синдром и другие проявления заболевания и задерживает прогрессирование уже имеющихся трофических нарушений и поражений центральной нервной системы.

Лечение гипопаратиреоза включает немедикаментозное лечение и медикаментозную терапию (прием препаратов кальция и витамина D).

Немедикаментозное лечение включает рациональное лечебное питание, пребывание на солнце не менее 10—30 минут в день (это способствует образованию в коже холекальциферола — неактивной формы витамина D, превращающейся затем в организме в активную форму).

Лечебное питание

Основные принципы лечебного питания при гипопаратиреозе:

- употребление в пищу продуктов, богатых кальцием, в первую очередь молочных продуктов;
- употребление в пищу продуктов, богатых витамином D;
- ограничение продуктов, богатых фосфатами, прежде всего мясных продуктов. При частых судорогах следует мясо вообще исключить. Для ограничения всасывания фосфатов в кишечнике целесообразно принимать препараты гидроокиси алюминия (например, альмагель);
- употреблять продукты, богатые магнием, так как дефицит магния в организме тормозит секрецию паратгормона и усугубляет гипокальциемию, способствует развитию резистентности тканей к паратгормону.

В табл. 102.2 приведено содержание кальция в продуктах питания.

Содержание витамина D в продуктах питания представлено в табл. 102.3.

Обычно рекомендуется употреблять продукты, богатые кальцием, в таком количестве, чтобы получить с ними около 1500 мг кальция в сутки,

Таблица 102.2. Содержание кальция в продуктах питания (мг кальция в 100 г продукта)*

Продукт питания	Кальций, мг
Молоко пастеризованное (1,5 %, 2,5 %, 3,2 %)	120
Сметана 20 % жирности	86
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог жирный	150
Творог 5 %-жирности	164
Йогурт (1,5 %, 6 % жирности)	124
Молоко сгущенное с сахаром	304
Сыр голландский, российский	1000
Сыр костромской	900
Плавленый сыр	760
Мороженое пломбир	159
Шпроты в масле (консервы)	424
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Лещ в томатном соусе (консервы)	424
Судак в томатном соусе (консервы)	507
Рыба свежая — лещ	25
Рыба свежая — сельдь атлантическая	60
Рыба свежая — минтай	40
Морковь	46
Капуста белокочанная	48
Петрушка (зелень)	245
Салат листовой	77
Свекла	37
Кунжут	1474
Миндаль	1273
Семена подсолнечника	367
Халва тахинная	824
Молочный шоколад	199
Смородина черная	36
Малина	30
Апельсин	34
Крупа овсяная	64
Крупа гречневая	46
Рис	40
Фасоль	150
Хлеб пшеничный	37
Хлеб ржаной	44
Изюм	80
Яйцо	80

* Химический состав пищевых продуктов. Справочник /Под ред. И. М. Скурихина. — М., 2002.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 102.3. Содержание витамина D в продуктах питания (МЕ)

Продукт питания	Витамин D, МЕ
Дикий лосось (100 г)	600-1000
Лосось, выращенный на ферме (100 г)	100-250
Сельдь (100 г)	290-1670
Сом (100 г)	500
Свежий угорь (100 г)	1200
Консервированные сардины (100 г)	300-600
Консервированная макрель (100 г)	250
Консервированный тунец (100 г)	236
Рыбий жир (чайная ложка)	400-1000
Грибы, облученные УФ (100 г)	446
Грибы, не облученные УФ (100 г)	10-100
Сливочное масло (100 г)	52
Молоко (100 г)	2
Молоко, обогащенное витамином Д (стакан)	80-100
Сметана (100 г)	50
Один яичный желток	25-50
Говяжья печень (100 г)	45
Сыр (100 г)	44
Хлопья из отрубей (29 г)	50
Кукурузные хлопья (29 г)	40
Овсяные хлопья (29 г)	50

взрослым мужчинам и женщинам в норме требуется в сутки около 1000–1500 мг в сутки. Однако при гипопаратиреозе потребность в кальции значительно больше и необходим прием препаратов кальция (см. далее). Та же ситуация наблюдается и с витамином D. В норме взрослым людям требуется в возрасте до 50 лет около 400 МЕ, старше 50 лет — около 800 МЕ в сутки. При гипопаратиреозе потребность в витамине D возрастает и наряду с продуктами, богатыми витамином D, следует принимать препараты витамина D (см. далее).



Рис. 102.3. Распределение кальция в крови.

В табл. 102.4 представлено содержание магния в некоторых продуктах питания.

Суточная потребность в магнии составляет у мужчин в возрасте до 30 лет 400 мг/день, в возрасте старше 30 лет — около 420 мг/день, у женщин — в возрасте до 30 лет — 310 мг/день, в возрасте старше 30 лет — около 320 мг/сут.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение гипопаратиреоза включает:

- применение препаратов кальция;
- применение препаратов витамина D;
- применение комбинированных препаратов кальция и витамина D.

Применение препаратов кальция

Важнейшей задачей лечения гипопаратиреоза является нормализация содержания кальция в крови в связи с огромным значением кальция для жизнедеятельности человека.

Распределение кальция в организме

Организм содержит около 1 кг кальция, 99% которого локализуется в костях в форме ги-

Таблица 102.4. Содержание магния в некоторых продуктах питания (HealtyDiet. ru, 2007)

Продукт	Содержание Mg, мг/100 г
Тыквенные семечки	534,0
Миндаль	304,0
Арбуз	224,0
Гречневая крупа	200,0
Фундук	172,0
Крупа овсяная	148,0
Кальмар	90,0
Хлеб пшеничный	74,0
Печень трески	50,0
Крупа рисовая	48,0
Капуста брюссельская	40,0
Бананы	29,0
Свинина	27,0
Кролик	25,0
Картофель, запеченный с кожурой	25,0

дроксиапатита. Около 1% кальция содержится в мягких тканях и во внеклеточном пространстве, где он принимает участие во всех биохимических процессах. Ежедневно человек получает с пищей 1–1,5 г кальция (рис. 102.3).

Функции кальция в организме

Биологически активным является ионизированный кальций, он выполняет следующие функции:

- играет ведущую роль в процессах образования костей (в оссификации и минерализации костей);
- регулирует возбудимость нервной и мышечной тканей, определяет порог передачи электрического импульса; при снижении уровня Са нервно-мышечная возбудимость увеличивается;
- регулирует тонус сосудистой стенки (ионы Са++ участвуют в сокращении гладкомышечной мускулатуры сосудов);
- стимулирует продукцию пищеварительных ферментов;
- уменьшает проницаемость клеточных мембран (этим объясняется противовоспалительное действие);
- стимулирует сократимость миокарда;
- участвует в биосинтезе альдостерона и поддержании кислотно-щелочного равновесия;
- участвует в свертывании крови (образование тромбина);
- косвенно влияет на водный обмен — при повышении уровня Са блокируется действие АДГ на почечные канальцы и увеличивается выделение воды.

Суточная доза элементарного кальция при гипопаратиреозе составляет около 1–2 г в зависимости от степени тяжести гипопаратиреоза и выраженности симптомов гипокальциемии, в первую очередь тетании. Предпочтение отдается препаратам кальция карбоната в связи с наибольшим содержанием в нем элементарного кальция (400 мг в 1 г соли) и хорошей биоусвояемостью. Целесообразно также применение кальция цитрата в связи с достаточным содержанием в нем элементарного кальция (211 мг в 1 г соли) и высокой биоусвояемостью.

В табл. 102.5 представлено содержание элементарного кальция в солях кальция и его биоусвояемость, в табл. 102.6 — некоторые препараты кальция для приема внутрь.

Лечение препаратами кальция проводится под контролем уровня кальция в крови (необходимо поддерживать нормальное содержание кальция в крови) и кальцийурии с целью предотвращения гиперкальциурии и нефролитиаза. Вначале при подборе дозы кальция уровень кальция в крови и моче проверяют еженедельно, в последующем — 1 раз в 2–3 месяца.

Таблица 102.5. Содержание элементарного кальция в солях кальция и его биоусвояемость

Соль кальция	**Содержание элементарного кальция в мг на 1 г соли кальция**	**Биоусвояемость, %**
Кальция карбонат	400	24
Кальция карбонат трехосновной	400	
Кальция фосфат двухосновной ангидрид	290	
Кальция хлорид	270	0,1
Кальция фосфат двухосновной дигидрид	230	
Кальция цитрат	211	32
Кальция глицерофосфат	191	19
Кальция лактат	130	
Кальция глюконат	90	9
Кальция хлорид в/в	10 мл = 270	
Кальция глюконат в/в	10 мл = 90	

Применение препаратов витамина D

Наряду с применением препаратов кальция все пациенты нуждаются также в лечении витамином D.

Активной формой витамина D является 1,25 дигидроксихолекальциферол (кальцитриол), который образуется следующим образом.

В коже под влиянием солнечного света (ультрафиолета) из 7-дегидрохолестерола образуется холекальциферол D_3 (неактивная форма витамина D).

В продуктах питания (жиры, печень рыб, желток яйца) также содержится холекальциферол, который всасывается в ЖКТ. С пищей (хлеб, молоко, зерно, крупы, каши) также поступает определенное количество эргокальциферола, который всасывается в ЖКТ.

Далее холекальциферол и эргокальциферол поступают в системный кровоток, затем в печень, где под влиянием фермента 25-гидроксилазы превращаются в 1,25-гидроксихолекальциферол 1,25(OH)D3 — неактивную форму витамина D.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

холекальциферола (кальцидиола) в активную форму витамина D_3 кальцитриол.

При патологии печени следует применять только исходно активный кальцитриол, так как при заболеваниях печени нарушается образование в ней кальцитриола из альфакальцидола.

При патологии печени нарушено также и превращение холекальциферола и эргокальциферола в кальцидиол и, следовательно, далее будет страдать образование эндогенного кальцитриола.

При патологии печени нецелесообразно также лечение дигидротахистеролом, так как будет нарушено образование его активного метаболита, и лечебный гиперкальциемический эффект дигидротахистерола не проявится.

При передозировке препаратов витамина D возможны симптомы интоксикации:

- снижение аппетита, тошнота, рвота;
- головная боль, общая слабость, раздражительность, нарушение сна, лихорадка;
- повышение содержания кальция в крови, моче;
- нарушение функции почек;
- кальциноз мягких тканей, почек, сосудов, легких.

Одновременный прием витаминов А и С снижает риск передозировки витамина D.

Во время лечения гипопаратиреоза необходим контроль за уровнем кальция и фосфатов в крови — в начале лечения еженедельно (иногда даже 2 раза в неделю), в последующем реже — 1 раз в 3—4 месяца, при хороших результатах лечения и хорошей его переносимости 1 раз в 6 месяцев.

Комбинированное лечение препаратами кальция и витамина D

Лечение гипопаратиреоза можно также проводить комбинированными препаратами кальция и витамина D.

Комбинированные препараты кальция и витамина D представлены в табл. 102.7.

Для многих пациентов лечение комбинированными препаратами представляется значительно более удобным. Дозирование комбинированных препаратов производится с учетом рекомендаций по дозированию препаратов кальция и витамина D, изложенных выше.

Наиболее часто применяется кальций-D_3-никомед-форте 3 таблетки в день (т. е. 1500 мг элементарного кальция и 1200 МЕ витамина D_3).

Новые направления лечения гипопаратиреоза

В последние годы появились сообщения о возможности лечения гипопаратиреоза препаратами паратгормона (фрагментами 1—34 или 1—84). Предварительные данные свидетельствуют о возможности восстановления гомеостаза кальция и снижении потребности пациентов в кальции и витамине D.

В последнее время обсуждается возможность лечения гипопаратиреоза трансплантацией клеточной культуры паратиреоцитов.

Таблица 102.7. Комбинированные препараты Са и витамина D_3

Препарат	Соль Са	Элементарный Са, мг	Витамин D_3	Др. компоненты
Витрум Остеомаг	карбонат	600 мг	200 МЕ	Магний, цинк, марганец, бор
Идеос	карбонат	500 мг	400 МЕ	
Кальцемин	цитрат карбонат	250 мг	50 МЕ	Цинк, марганец, медь
Кальций D_3 МИК	карбонат	166,7 мг	66,7 МЕ, форте — 133 МЕ	
КальцивиД	карбонат	600 мг	200 МЕ, форте — 400 МЕ	
Кальций D_3 никомед	карбонат	500 мг	200 МЕ, форте — 400 МЕ	
Кальций Седико		500 мг	400 МЕ	Вит. С 180 мг
Натекаль D_3	карбонат	600 мг	400 МЕ	
Ревиталь кальций D_3	карбонат	400 мг	200 МЕ	
Компливит Са D_3-форте	карбонат	500 мг	400 мг	

Критерии эффективности лечения гипопаратиреоза

При лечении пациента с хроническим гипопаратиреозом целесообразно добиваться следующих показателей, свидетельствующих об эффективности лечебных мероприятий:

- устранение клинических проявлений гипокальциемии (исчезновение симптомов нейромышечной возбудимости, судорог, вегетативных нарушений, скрытых форм тетании);
- достижение уровня общего кальция в сыворотке крови 2,1—2,5 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,0—1,28 ммоль/л;
- суточная экскреция кальция с мочой больше 2,5, но меньше 10 ммоль/л.

Особенности лечения гипопаратиреоза и гипокальциемии, обусловленных дефицитом магния

Необходимо предусмотреть в рационе питания продукты, богатые магнием (см. выше). При тяжелом дефиците магния его препараты рекомендуется вводить внутривенно (магния сульфат, кормагнезин) капельно 1 г каждые 6—8 часов под контролем АД, дыхания. Хронический дефицит магния восполняют приемом внутрь препаратов магния (магнерот, магне-B_6-форте — 1 таблетка содержит 100 мг магния).

Лечения препаратами магния сочетают, как правило, с приемом препаратов кальция и витамина D.

Лечение псевдогипопаратиреоза

Псевдогипопаратиреоз — редкое наследственное семейное заболевание, в основе которого лежит резистентность тканей к паратгормону, проявляющееся гипокальциемией, повышенным содержанием в крови паратгормона, дефектами роста (низкорослость) и развития скелета (укорочение метакарпальных и метафизальных костей). Среди женщин псевдогипопаратиреоз встречается в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Различают Ia, Ib, Ic и II типы псевдогипопаратиреоза.

Псевдогипопаратиреоз Ia — наследственная остеодистрофия Олбрайта.

Семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено мутациями гена на 20-й хромосоме, кодирующего α-субъединицу регуляторного белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды. Этот регуляторный белок служит посредником между рецепторами гормонов и аденилатциклазой. Активность регуляторного белка снижена, что нарушает реакцию клеток мищеней на паратгормон.

Симптомы гипокальциемии сочетаются с низкорослостью, брахидактилией, лунообразным лицом, ожирением, крыловидными складками на шее, подкожными кальцификатами.

Псевдогипопаратиреоз Ib — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Активность регуляторного белка нормальная. Клинических признаков синдрома Олбрайта нет. Предполагают, что этот вариант псевдогипопаратиреоза обусловлен дефектом рецепторов к паратгормону.

Псевдогипопаратиреоз Ic. Биохимические признаки резистентности к паратгормону те же, что при типе Ia (синдроме Олбрайта). Заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Активность регуляторного белка нормальная, но есть точка зрения, что снижена (это снижение не определяется современными методами исследования).

Наблюдаются признаки наследственной дистрофии Олбрайта и резистентность ко многим другим гормонам.

Псевдогипопаратиреоз II. Заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Характерны гипокальциемия и гиперфосфатемия, но нет клинических признаков синдрома Олбрайта. Введение паратгормона усиливает экскрецию нефрогенного цАМФ, но не повышает концентрацию фосфата в моче.

Обнаруживается у пациентов с остеомаляцией, обусловленной дефицитом витамина D. Предполагается, что причиной данного варианта псевдогипопаратиреоза является наследственное нарушение метаболизма витамина D.

Лечение всех вариантов псевдогипопаратиреоза, как и лечение гипопаратиреоза, проводится препаратами кальция и витамина D. Особенностью лечения является то, что приходится применять значительно более высокие дозы витамина D и значительно чаще использовать активный метаболит витамина D_3 кальцитриол. Это обусловлено тем, что у пациентов с гипопаратиреозом снижено содержание в крови кальцитриола и нарушено превращение 25-гидроксихолекальциферола в кальцитриол.

Нормализация уровня кальция в крови обычно не приводит к нормализации уровня паратгормона в крови (он остается повышенным).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Неотложная помощь при гипопаратиреоидном кризе (острой гипокальциемии, тетании)

Острая гипокальциемия (приступ тетании) требует немедленного оказания помощи, так как может сопровождаться тяжелейшим ларингоспазмом, бронхоспазмом, что приводит к асфиксии. Кроме того, во время гипокальциемического криза возможен длительный и интенсивный коронароспазм, что приводит к тяжелым нарушениям коронарного кровообращения. Резко ухудшают состояние пациента также судорожные сокращения мускулатуры — как поперечно-полосатой, так и гладкой мускулатуры внутренних органов.

Неотложные мероприятия:

- Для купирования острой гипокальциемической тетании требуется ввести в/в очень медленно в течение 10 минут около 100–300 мг кальция. Наиболее часто применяется 10% раствор кальция хлорида, 1 мл раствора содержит 27 мг элементарного кальция. Он быстро утилизируется тканями и быстро выводится с мочой, поэтому *рекомендуется одномоментно вводить в/в около 30 мл (некоторые допускают 40 мл) 10% раствора кальция хлорида, что обеспечивает терапевтический эффект примерно на 8 часов.* Если для купирования тетании вводить обычно рекомендуемую дозу 10–20 мл 10% раствора кальция хлорида, то гипокальциемия устраняется всего лишь на 2–3 часа.
- Если введение 30 мл 10% раствора кальция хлорида оказалось неэффективным или эффект кратковременный, рекомендуется длительная (в течение 4–6 часов) в/в инфузия 100 мл 10% раствора кальция хлорида в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида.
- Каждые 4 часа следует проверять уровень Са во избежание передозировки.
- Одновременно рекомендуется начать прием внутрь препаратов кальция и витамина D.
- Целесообразно ввести в/м 10 мл 25% раствора магния сульфата.

Неотложная помощь при острой гипокальциемии (гипопаратиреоидном кризе, тетании) согласно национальному руководству России «Эндокринология»:

- В/в медленное (в течение 5 минут) введение 10–20 мл 10% раствора кальция глюконата, разведенного в 50 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Вливание можно повторить при отсутствии улучшения состояния пациента или сохранении низкого уровня кальция в крови в течение 30 минут.
- При продолжающейся гипокальциемии в/в капельно вводят 100 мл 10% раствора кальция глюконата в 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Начинают инфузию со скоростью 50 мл/ч, затем титруют для поддержания Са в крови в норме. В среднем вводят за 4–6 ч 15 мг/кг массы тела элементарного кальция, увеличивая уровень кальция в крови на 0,5–0,75 ммоль/л.
- Если гипокальциемия сохраняется, начинают давать внутрь витамин D, предпочтительны активные его метаболиты в связи с быстрым действием. Доза альфакальцидола или кальцитриола составляет 0,5–3 мкг/сут.
- Если гипокальциемия обусловлена гипомагниемией, вводят в/в струйно за 10–20 мин. 2,0 г сульфата магния, потом — капельно 1,0 г в 100 мл 0,9% натрия хлорида. Восполнение дефицита магния продолжают до достижения уровня магния в крови более 0,4 ммоль/л.
- При развитии тяжелого ларингоспазма, асфиксии прибегают к интубации, может понадобиться трахеостомия.

Лечение гипопаратиреоза у беременных

Физиологические изменения кальциевого обмена у здоровых беременных

Стабильный гомеостаз кальция, фосфора и костной ткани материнского организма важны для нормального течения беременности, родов и послеродового периода, нормального развития плода (особенно его костной системы), для формирования нервной системы, сердца, мышц и адаптации новорожденного.

Через плаценту к плоду проходит около 13 мг кальция в час или около 300 мг в день. К моменту рождения плод накапливает около 30 000 мг кальция, 80% которого активно аккумулируется в третьем триместре беременности благодаря усилению процессов минерализации в костной системе плода.

В процессе беременности происходят активные изменения в регуляции кальций-фосфорного обмена у матери.

Гомеостаз кальция в организме беременной женщины и плода поддерживается потреблением кальция с пищей, его кишечной реабсорбцией, костной резорбцией, регуляцией почечной экскреции.

Ключевая роль в обмене кальция принадлежит паратгормону, желудочно-кишечному тракту матери и фетоплацентарному комплексу.

Наиболее характерными изменениями кальциевого обмена у здоровых беременных можно считать следующие:

- концентрация общего кальция в крови может снижаться в связи с развитием физиологической гипоальбуминемии;
- уровень ионизированного кальция в крови остается стабильным;
- возрастает почечная экскреция кальция в связи с увеличением скорости клубочковой фильтрации, что обусловлено физиологическим увеличением объема циркулирующей крови;
- в крови повышается количество активного витамина D_3 кальцитриола приблизительно в 2 раза, так как он начинает активно продуцироваться плацентой; кальцитриол увеличивает кишечную абсорбцию кальция. Всасывание кальция в кишечнике увеличивается также под влиянием пролактина и плацентарного лактогена. К 20-й неделе беременности всасывание кальция в кишечнике повышается со 150 мг в сутки до 400 мг в сутки;
- увеличивается продукция плацентой паратгормон (ПТГ)-подобного пептида, способствующего активному трансплацентарному переносу кальция.
- современные методы определения биологически полноценного паратгормона (а не его С-концевого фрагмента) позволили констатировать снижение уровня паратгормона во время беременности (Д. С. Судаков, 2010).

Роль паратгормон-связанного пептида

Поддержание гомеостаза кальция у плода во многом зависит от паратгормон-связанного пептида (ПТГ-СП), регулирующего активный трансплацентарный перенос кальция к плоду.

В исследованиях на животных было показано, что ПТГ-СП является фетальным эквивалентом ПТГ и гомологичен ему по 13 аминокислотам.

Источниками ПТГ-СП, наряду с околощитовидной железой беременной, являются околощитовидная железа плода, плацента, амнион и децидуальная ткань. Кроме того, пролактин стимулирует синтез этого белка в молочных железах.

В настоящее время ПТГ-СП считается первым кандидатом на роль главного регулятора кальциевого и костного обменов во время беременности и лактации у здоровых женщин.

С повышением уровня ПТГ-СП связывают нарастание концентрации кальцитриола и снижение уровня ПТГ при нормальной беременности.

Уровень кальция в организме плода регулируют следующие факторы:

- Развитие паращитовидных желез у плода происходит с 5-й по 12 неделю беременности, паратгормон плода включается в регуляцию уровня кальция. Материнский паратгормон через плаценту не проходит.
- Трансплацентарный перенос кальция от матери. При нормальной беременности кальций активно переносится через плаценту к плоду. У плода уровни общего и ионизированного кальция оказываются немного выше значений материнского сывороточного кальция.
- Кальцидиол (25-гидроксихолекальциферол-25(OH)D_3) — неактивная форма витамина D — поступает к плоду от матери.
- Активная форма витамина D — 1,25(OH)2 D_3 синтезируется в почках плода.
- ПТГ-связанный пептид — усиливает трансплацентарный перенос кальция от матери к плоду.

Влияние гипопаратиреоза на течение беременности

- Гипопаратиреоз у беременных встречается редко. Обычно речь идет о гипопаратиреозе, которым женщина страдала ранее.
- Гипокальциемия опасна для плода. Она повышает возбудимость матки, что увеличивает риск преждевременных родов.
- При уровне общего кальция в плазме беременной женщины ниже 1,70 ммоль/л возрастает риск преэклампсии, самопроизвольных выкидышей, неонатального гиперпаратиреоза.
- Лечение препаратами кальция во время беременности позволяет снизить риск развития преэклампсии и преждевременных родов.
- Пре нелеченном гипопаратиреозе высок риск гибели матери и плода, у новорожденного возможна неонатальная тетания. Новорожденные с дефицитом Са часто имеют низкие антропометрические показатели, у них наблюдается продолжительный судорожный синдром и низкая минерализация костной ткани. У детей до года могут наблюдаться рахитоподобные деформации скелета, задержки в прорезывании зубов, а также повышенная возбудимость и замедленный рост. У доношенных детей уровень Са незначительно снижается в течение первых 1–2 суток жизни.
- В ответ на гипокальциемию у матери у новорожденного может развиться гиперпаратиреоз.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Особенности ведения беременности при гипопаратиреозе

Гипопаратиреоз, как правило, не является показанием для прерывания беременности.

Необходимо восполнять дефицит кальция диетой, богатой кальцием (в первую очередь молочными продуктами), витамином D, а также препаратами кальция и витамина D. Цель лечения — поддержание нормального уровня кальция в крови беременной женщины, что обеспечивает нормальное течение беременности и хороший исход родов. Роды происходят через естественные родовые пути, при адекватной компенсации кальциевого обмена прогноз благоприятный.

К. Нисвандер и А. Эванс (1999) рекомендуют назначать беременным:

- препараты кальция около 2 г в сутки (в пересчете на элементарный кальций);
- эргокальциферол (витамин D2) 25 000—50 000 ЕД в сутки или дигидротахистерол 0,2 мг — 1 мг в сутки, или кальцидиол 0,02—0,2 мг в сутки, или кальцитриол 0,25 мг-0,5 мг/сут.

Оптимальным препаратом для лечения гипопаратиреоза во время беременности является кальций-D_3-никомед. Применение препарата по 1 таблетке (содержит 500 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D_3 — холекальциферола) 2 раза в день обеспечивает оптимальное и достаточное поступление в организм кальция и витамина D. На фоне его применения у беременных уменьшаются или купируются симптомы кальциевой недостаточности. Препарат не вызывает побочных эффектов и безопасен во время беременности.

103 Лечение синдрома гиперкортицизма (болезни и синдрома Иценко-Кушинга)

Синдром гиперкортицизма – это клинический синдром со множественной специфической симптоматикой, развивающейся вследствие воздействия на организм избытка экзогенных или эндогенных кортикостероидов (в первую очередь глюкокортикостероидов).

Распространенность синдрома гиперкортицизма колеблется от 0,05 до 0,13%, причем у женщин этот синдром встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин.

Этиология и патогенез

Различают в зависимости от этиологического фактора гиперкортицизм экзогенный, эндогенный и функциональный.

Экзогенный гиперкортицизм обусловлен приемом глюкокортикоидных препаратов (особенно длительным) в дозах, значительно превышающих физиологические, для лечения эндокринных заболеваний (например, гипофункции коры надпочечников, врожденной дисфункции коры надпочечников) или других заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания системы крови и др.). Иногда экзогенный гиперкортицизм обозначают как «кушингоидный синдром», лекарственно индуцированный или ятрогенный.

Эндогенный гиперкортицизм обусловлен патологическими состояниями (заболеваниями) организма, при которых происходит значительное увеличение содержания кортикостероидных (прежде всего глюкокортикостероидных) гормонов. Эндогенный гиперкортицизм подразделяется на АКТГ-зависимые и АКТГ-независимые формы.

1. АКТГ-зависимая форма гиперкортицизма – это такая форма, которая обусловлена гиперпродукцией АКТГ с последующей стимуляцией коры надпочечников и избыточной секрецией кортикостероидных гормонов. К АКТГ-зависимой форме гиперкортицизма относятся:
 - 1.1. Болезнь Иценко-Кушинга (обусловлена опухолью гипофиза кортикотропиномой или гиперплазией кортикотрофов аденогипофиза)
 - 1.2. АКТГ-эктопированный синдром – эктопическая гиперпродукция АКТГ внегипофизарной опухолью.

 Среди всех случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма 80-85% приходится на болезнь Иценко-Кушинга и около 15-20% – на АКТГ-эктопированный синдром.
2. АКТГ-независимая форма гиперкортицизма – это форма, при которой имеется первично надпочечниковая автономная (независимая от АКТГ) гиперпродукция кортикостероидных гормонов или опухолью коры надпочечников, или первично гиперплазированной корой надпочечников. АКТГ-независимая форма гиперкортицизма получила название синдрома Иценко-Кушинга.

 В редких случаях АКТГ-независимая форма гиперкортицизма может быть обусловлена мутацией gsp-онкогена, приводящей к непрерывному образованию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, вследствие этого, к постоянной активации гормонообразования в коре надпочечников.

 При всех вариантах АКТГ-независимого гиперкортицизма уровень АКТГ в крови не увеличен, а, напротив, снижен.

Функциональный гиперкортицизм – это форма, характеризующаяся развитием клинических симптомов гиперкортицизма (обычно умеренно выраженных) на фоне адекватного функционирования коры надпочечников. Функциональный гиперкортицизм («псевдокушингоидное состояние») нередко обусловлен увеличением периода полураспада глюкокортикоидов вследствие уменьшения интенсивности их деградации в печени (например, при алкоголизме, болезнях печени, особенно циррозе). Функциональный гиперкортицизм может наблюдаться при беременности, ожирении, метаболическом синдроме, алкоголизме, циррозе печени, юношеском пубертатном базофилизме. При беременности функциональный гиперкортицизм носит преходящий характер.

Клинические проявления

Синдром гиперкортицизма имеет характерные клинические проявления, практически однотипные для всех форм, но наиболее выраженные при синдроме Иценко-Кушинга. Симптоматика гиперкортицизма в первую очередь обусловлена длительным существованием гиперкортизолемии.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Основные *характерные клинические проявления* гиперкортицизма:

- центральное, «кушингоидное» ожирение (выраженное отложение жира в области живота с увеличением окружности талии, в области лица, надключичных впадин, в области седьмого шейного позвонка), в области ягодиц и бедер отложение жира небольшое, характерно увеличение жира в брюшной полости (висцерального жира);
- округлое, багрово-красное лицо, у женщин возможно появление гипертрихоза в области лица;
- изменения кожи: сухость, истончение, подкожные кровоизлияния, акне, гнойничковые поражения, чрезвычайно характерно появлений стрий — ярко-багровых полос растяжения кожи преимущественно в области передней стенки живота, внутренней поверхности бедер, плеч;
- мышечная атрофия, снижение мышечной силы;
- формирование сутулости, кифосколиоза (эти изменения обусловлены остеопорозом);
- артериальная гипертензия;
- нарушения половой функции наблюдаются у 60-80% пациентов; у женщин — нарушение менструального цикла (олиго-, опсо- или аменорея), вторичный поликистоз яичников, бесплодие; у мужчин — эректильная дисфункция, снижение либидо;
- нарушение толерантности к углеводам, иногда развитие сахарного диабета.

Для исключения или подтверждения синдрома гиперкортицизма, наряду с анализом клинической симптоматики, производят *лабораторные и инструментальные исследования*. Выполняют определение содержания свободного кортизола в суточной моче, содержания свободного кортизола в крови или в слюне в ночное время (в 23-24 часа) и производят малый дексаметазоновый тест. Для дифференциальной диагностики болезни и синдрома Иценко-Кушинга производят определение уровня АКТГ в утренние и ночные часы (ритм секреции АКТГ) и ставят большой дексаметазоновый тест.

Топическая диагностика синдрома гиперкортицизма производится с помощью МРТ головного мозга, КТ или МРТ надпочечников, УЗИ надпочечников. При подозрении на АКТГ-эктопический синдром производится КТ или МРТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ органов малого таза, фиброгастроскопия, колоноскопия, УЗИ предстательной железы.

Болезнь Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга — тяжелое заболевание гипоталамогипофизарной системы, обусловленное опухолью гипофиза кортикотропиномой и/или гиперплазией кортикотрофов аденогипофиза, секретирующих большое количество адренокортикотропного гормона, что приводит к гиперпродукции корой надпочечников кортикостероидных гормонов (прежде всего глюкокортикоидов) и развитию синдрома гиперкортицизма.

В 80-85% случаев *причиной болезни Иценко-Кушинга* является АКТГ-продуцирующая опухоль гипофиза (кортикотропинома), чаще всего доброкачественная, и исключительно редко — злокачественная.

Наиболее часто наблюдается микроаденома (микрокортикотропинома), значительно реже — макрокортикотропинома.

Приблизительно в 10-15% случаев при болезни Иценко-Кушинга опухоль гипофиза не обнаруживается, у таких пациентов имеется гиперплазия кортикотрофов.

Болезнью Иценко-Кушинга чаще болеют женщины.

В развитии кортикотропиномы играют роль несколько *патогенетических факторов*:

- возникновение генной активирующей мутации кортикотрофов (в частности, аллельная потеря в 11q13), что ведет к моноклональной экспансии трансформированных кортикотрофов;
- инактивация генов, подавляющих рост кортикотропиномы и апоптоз опухолевых клеток;
- гиперпродукция в гипофизе местных ростовых факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, цитокины — интерлейкин-1 и 6 и др.);
- снижение способности соматостатина и дофамина уменьшать пролиферацию клеток аденогипофиза и секрецию его гормонов, в частности, АКТГ;
- избыточная секреция кортикотропин-рилизинг-гормона (кортиколиберина) в связи с развитием гипертрофии паравентрикулярного и аркуатного ядер гипоталамуса; кортиколиберин способствует чрезмерной клеточной пролиферации в аденогипофизе.

Вследствие указанных изменений развивается неконтролируемая гиперсекреция АКТГ с последующим повышением функциональной активности всех трех зон коры надпочечников, прежде всего пучковой. Активация пучковой зоны коры надпочечников приводит к гиперсекреции кортизола, активация сетчатой зоны — к усилению

секреции андрогенов (в частности, дегидроэпиандростерона), активация клубочковой зоны вызывает увеличение секреции альдостерона. Указанные изменения приводят к развитию синдрома гиперкортицизма.

Следует отметить, что при болезни Иценко-Кушинга аденомы гипофиза могут быть смешанными и секретировать не только АКТГ, но и другие гормоны передней доли гипофиза (пролактин, соматотропин и др.) в различных соотношениях.

Диагноз болезни Иценко-Кушинга ставится на основании констатации клинической картины гиперкортицизма (симптомы изложены выше), гормональных исследований, МРТ головного мозга.

Для подтверждения диагноза гиперкортицизма выполняют следующие исследования:

1. Определение содержания свободного кортизола в суточной моче. Этот показатель отражает суточную гиперпродукцию кортизола пучковой зоной коры надпочечников и даже считается «золотым стандартом» в оценке глюкокортикоидной функции. При наличии увеличенной суточной экскреции кортизола с мочой диагноз гиперкортицизма подтверждается.

Необходимо ориентироваться на референсные значения величины экскреции кортизола с мочой в зависимости от метода определения.

В норме экскреция кортизола с мочой за сутки составляет:

- радиоиммунный анализ – 20-90 мкг/сут (50-250 нмоль/сут);
- электрохемилюминисцентный анализ – 100-379 нмоль/сут.

2. Определение содержания свободного кортизола в крови или слюне в ночное время (23.00-24.00) – повышенная концентрация кортизола в эти часы указывает на гиперкортицизм. В норме определяется следующий ритм секреции кортизола – уровень кортизола поднимается к 3-4 ч, достигает максимума к 7-9 ч, к концу дня заметно снижается и достигает минимального уровня во сне.

При использовании электрохемилюминисцентного метода определения кортизола в крови его уровень в норме утром составляет 171-536 нмоль/л и вечером 64-327 нмоль/л.

В последние годы стали широко применять определение кортизола в слюне, он присутствует в ней в виде свободной формы и его содержание в слюне также имеет суточный ритм. При использовании люминисцентного иммуноанализа нормальное содержание кортизола в слюне утром составляет 13,8-41,4 нмоль/л, вечером – 0,83-8,3 нмоль/л. Рекомендуется двукратное определение кортизола в крови или в слюне в ночное время.

3. Малая проба с дексаметазоном. Проба основана на том, что в норме дексаметазон по принципу обратной отрицательной связи тормозит секрецию АКТГ гипофизом, вследствие чего происходит угнетение секреции кортизола в надпочечниках и, следовательно, падает содержание кортизола в крови. При синдроме гиперкортицизма уровень кортизола в крови остается высоким. Проба выполняется следующим образом. Утром натощак у пациента берут кровь из вены (в 8.00) на кортизол, вечером того же дня в 23.00 дают принять внутрь 1 мг дексаметазона. Утром следующего дня в 8.00 снова берут кровь из вены на кортизол. У пациентов с эндогенным гиперкортицизмом либо не происходит двукратного снижения содержания кортизола в крови (как в норме), либо уровень кортизола в крови снижается, но остается выше 50 нмоль/л (при использовании современных радиоиммунных наборов для определения кортизола).

В практическом руководстве для врачей «Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение» под ред. И.И.Дедова и Г.А.Мельниченко (Москва, 2012) указывается, что если при использовании электролюминисцентного метода определения кортизола содержание кортизола в слюне в 23.00 менее 9,6 нмоль/л, а кортизол в крови после проведения малого дексаметазонового теста менее 50 нмоль/л, диагноз эндогенного гиперкортицизма может быть исключен.

После клинической и лабораторно-гормональной констатации эндогенного гиперкортицизма необходимо доказать его АКТГ-зависимый характер, чтобы быть уверенным в диагнозе болезни Иценко-Кушинга.

Для этого производится определение содержания в крови АКТГ в 8.00 и в 23.00 и выполняется большая проба с дексаметазоном.

А. Исследование уровня АКТГ в крови в 8.00 и в 23.00. В норме имеется суточный ритм секреции АКТГ, максимальное содержание АКТГ в крови наблюдается в утренние часы (6.00- 8.00) и минимальное – в 23 часа. При болезни Иценко-Кушинга содержание АКТГ в крови увеличено как в утренние часы (60-100 пг/мл) по сравнению с нормой (6,8-25,9 пг/мл), так и в 23 часа. При синдроме Иценко-Кушинга уровень АКТГ в крови снижен (подавлен) в любое время суток, в том числе в 8 часов и в 23 часа.

Б. Большая проба с дексаметазоном. Наиболее удобно проводить более простой ночной вариант пробы. Вначале в 8.00 берут венозную кровь на исследование в ней свободного кортизола, затем в 24 ч пациент принимает дексаметазон 8 мг и в 8.00 следующего дня снова берут кровь на кортизол.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

При наличии болезни Иценко-Кушинга содержание кортизола уменьшается по сравнению с исходным более, чем на 50%, при синдроме Иценко-Кушинга снижение кортизола при дексаметазоновой пробе не происходит.

На заключительном этапе диагностики болезни Иценко-Кушинга производят МРТ или КТ головного мозга и надпочечников. При болезни Иценко-Кушинга выявляются микроаденома гипофиза (у 70% пациентов) или макроаденома (у 15% пациентов) и двусторонняя гиперплазия надпочечников. Точность диагностики микроаденом гипофиза возрастает при проведении МРТ с контрастным усилением.

Лечение болезни Иценко-Кушинга

Основными целями лечения болезни Иценко-Кушинга являются:

- регресс клинических проявлений заболевания, в том числе нормализация массы тела с нормальным распределением подкожно-жировой клетчатки, нормализация артериального давления, восстановление репродуктивной функции;
- нормализация уровня и ритма секреции кортизола в плазме крови и слюне;
- нормализация суточной экскреции кортизола с мочой;
- значительное снижение или даже нормализация уровня АКТГ в крови.

В настоящее время для лечения болезни Иценко-Кушинга используются следующие методы:

- хирургический;
- лучевая терапия;
- медикаментозный.

Хирургический метод лечения

В настоящее время хирургический метод лечения болезни Иценко-Кушинга является основным, методом выбора признается транссфеноидальная аденомэктомия.

Транссфеноидальная аденомэктомия является высокоэффективным методом и обеспечивает достижение ремиссии у 80-90% пациентов. В случае успешной (радикальной) операции уже через 2-10 дней нормализуются в крови уровни кортизола и АКТГ, нормализуется содержание кортизола в слюне и суточной моче, приблизительно через 3-4 месяца исчезают основные клинические проявления гиперкортицизма, а через 6-8 месяцев развивается полная клинико-гормональная ремиссия.

Основными критериями успешности выполненной транссфеноидальной аденомэктомии многие специалисты считают чрезвычайно низкие и даже неопределяемые концентрации АКТГ в крови и клинические явления надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде. Как указывают И.И.Дедов и Г.А.Мельниченко (2012), преходящий гипокортицизм, который развивается после радикально проведенной аденомэктомии у большинства пациентов, не считается послеоперационным осложнением, а является хорошим прогностическим признаком развития ремиссии болезни Иценко-Кушинга.

Развившаяся надпочечниковая недостаточность лечится индивидуально подобранными дозами глюкокортикоидов с добавлением препарата кортинэф – кортикостероида с преимущественно минералокортикоидным эффектом под контролем АД. Длительность лечения глюкокортикоидами индивидуальна, но у большинства пациентов колеблется от 6 до 12 месяцев. В последующем возможно постепенное снижение дозы глюкокортикоидов и даже полная их отмена.

Осложнения транссфеноидальной аденомэктомии наблюдаются редко (у 5-14% пациентов). Возможны следующие осложнения: воспаление придаточных пазух, транзиторный несахарный диабет, очень редко бывают назальная ликворея, менингит. У 10% пациентов могут наблюдаться рецидивы заболевания в течение нескольких последующих лет, и может понадобиться повторная транссфеноидальная аденомэктомия. В случае доказанного клинически и лабораторно рецидива болезни Иценко-Кушинга, но при отсутствии убедительных данных за аденому гипофиза на МРТ головного мозга показано проведение лучевой терапии.

К транссфеноидальной аденомэктомии имеется абсолютное противопоказание – выраженный супраселлярный рост опухоли с прорастанием в третий и боковые желудочки мозга (при болезни Иценко-Кушинга это встречается очень редко). Относительным противопоказанием являются тяжелые сопутствующие соматические заболевания, в частности, перенесенный в течение 6 месяцев до операции инфаркт миокарда или инсульт, тяжелая дыхательная и сердечная недостаточность, наличие злокачественных новообразований других органов. При наличии относительных противопоказаний необходимо обсудить возможность применения других методов лечения (лучевого, медикаментозного).

Нередко после значительного улучшения соматического статуса производят транссфеноидальную аденомэктомию.

Чрезвычайно редко при очень тяжелом течении синдрома гиперкортицизма при полном отсут-

ствии эффекта от всех видов лечения выполняется одно- или даже двусторонняя адреналэктомия (обычно в сочетании с лучевой терапией).

Лучевая терапия

В Национальном руководстве «Эндокринология» Российской Ассоциации эндокринологов (издание 2012 г., Москва) указывается, что лучевая терапия при болезни Иценко-Кушинга в качестве первой линии терапии может быть рекомендована следующим категориям пациентов:

- возраст до 20 лет;
- отказавшимся от нейрохирургического лечения;
- имеющим противопоказания к нейрохирургическому лечению;
- с доказанной болезнью Иценко-Кушинга, но не имеющим четких признаков опухоли гипофиза при МРТ головного мозга.

Перед лучевой терапией необходимо провести лечение ингибиторами синтеза глюкокортикоидных гормонов для снижения уровня кортизола, это повышает эффективность лучевой терапии.

Ранее в качестве лучевой терапии широко применялась дистанционная гамма-терапия в дозе 40-60 Гр. В настоящее время дистанционная гамма-терапия применяется редко в связи с меньшей эффективностью по сравнению с так называемой радиохирургией — направленным лучевым воздействием строго на опухоль за один сеанс с эффективностью, сравнимой с нейрохирургической операцией.

В настоящее время применяют три основных радиохирургических метода: облучение гипофиза пучком протонов; облучение гипофиза узко-коллимированными фотонными пучками на аппарате типа «гамма-нож» и использование высокоэнергетического рентгеновского излучения на медицинских линейных ускорителях. Наиболее распространенным методом радиохирургического лечения является протонотерапия.

Радиотерапия протонным пучком, непосредственно направленным на опухоль, является высокоэффективным методом лечения болезни Иценко-Кушинга и вызывает ремиссию у 80-90% пациентов в возрасте до 20 лет и у 75-85% пациентов среднего возраста.

Оценка эффективности протонотерапии производится не ранее, чем через 6 месяцев после облучения. Средний срок наступления ремиссии составляет 6-12 месяцев; при тяжелых формах ремиссия может наступать позже (через 1,5-2 года).

Протонотерапия удовлетворительно переносится практически всеми больными.

В сроки до наступления ремиссии после протонотерапии показано применение ингибиторов стероидогенеза (см. далее).

Возможны осложнения протонотерапии: постепенное развитие гипопитуитаризма, что обусловлено развитием в гипофизе дегенеративно-дистрофических процессов под влиянием излучения.

Гипопитуитаризм развивается постепенно, вначале появляются симптомы гипокортицизма (через 2,5-3 года), затем снижается секреция гонадотропинов и нарушаются половые функции (через 3 года), развивается гипотиреоз (в среднем через 5 лет) (Е.И.Марова, Манченко О.В., 2008). По данным Е.И.Маровой (2013), сочетание гипокортицизма, гипогонадизма, гипотиреоза и гиперпролактинемии после протонотерапии в разных комбинациях наблюдалось у 46,1% от всех пациентов, выпадение одной тропной функции гипофиза — у 28% пациентов, пангипопитуитаризм развивался у 4,5% пациентов, 21,6% пациентов не имели осложнений.

При развитии парциального или тотального гипопитуитаризма назначается соответствующая заместительная терапия.

Абсолютным противопоказанием к лучевой терапии является опухоль гипофиза более 15 мм в диаметре, супраселлярное расположение с дефектом полей зрения вследствие поражения зрительного перекреста. В этом случае показано транскраниальное удаление опухоли.

Медикаментозная терапия

В настоящее время не существует лекарственных препаратов, которые позволили бы радикально излечить болезнь Иценко-Кушинга. Медикаментозная терапия служит лишь вспомогательным методом лечения.

Основными показаниями к медикаментозному лечению болезни Иценко-Кушинга (применению препаратов, ингибирующих синтез АКТГ или стероидогенез в надпочечниках) являются:

- выраженный синдром гиперкортицизма и тяжелое состояние пациента с целью снижения уровня кортизола и улучшения состояния пациента;
- необходимость улучшения состояния пациента перед нейрохирургическим или лучевым лечением;
- необходимость снижения гиперпродукции глюкокортикоидов в периоде после облучения до формирования стойкой ремиссии;
- наличие абсолютных противопоказаний к нейрохирургическому вмешательству и лучевой терапии;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- отказ пациента от операции и лучевой терапии.

Лекарственные препараты для лечения болезни Иценко-Кушинга подразделяются на 3 большие группы.

1. Препараты, снижающие секрецию АКТГ.
2. Ингибиторы биосинтеза кортикостероидных гормонов в коре надпочечников.
3. Блокирующие действие кортизола на уровне рецепторов к нему.

1. Препараты, снижающие секрецию АКТГ

Эта группа представлена большим количеством препаратов, которые по эффективности значительно отличаются друг от друга. Механизм действия препаратов этой группы различен, не всегда хорошо изучен, но в конечном итоге они снижают секрецию АКТГ путем влияния на гиполатамо-гипофизарную систему.

Ципрогептадин

Ципрогептадин (перитол) – обладает антисеротониновой активностью, блокирует H1-гистаминовые рецепторы и проявляет антиаллергический эффект, обладает противозудным, холинолитическим и седативным действием, повышает аппетит. Наряду с этими свойствами установлена способность снижать гиперсекрецию АКТГ и соматотропного гормона. Выпускается в таблетках по 4 мг и в виде сиропа во флаконах по 100 мл с содержанием в 1 мл 0,4 мг препарата. Назначается внутрь в дозе до 24 мг в сутки (в 3-4 приема), курс лечения может составлять 3-6 месяцев.

Агонисты рецепторов к дофамину

В кортикотропиномах установлено наличие D2-дофаминовых рецепторов. Препараты этой группы угнетают секрецию АКТГ и пролактина путем взаимодействия с этими рецепторами. Подробно об агонистах дофаминовых рецепторов см. в главе «Лечение акромегалии». Наиболее часто применяется *каберголин* (достинекс), являющийся селективным агонистом D2-дофаминергических рецепторов длительного действия, выпускается в таблетках по 0,5 мг, назначается в дозе от 1 мг до 3,5 мг в неделю (эта доза делится на 3 приема в неделю, возможна другая схема применения – по 0,5 мг 1 раз в день ежедневно). Другие препараты этой группы (бромокриптин-парлодел, хинголид-норпролак) применяются реже.

Вальпроат натрия

Вальпроат натрия (конвулекс) – противосудорожный препарат, увеличивает содержание гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге, в том числе в гипоталамусе, одновременно ингибирует секрецию кортиколиберина в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе. Назначается по 200 мг 3 раза в день внутрь.

Лечение аналогами соматостатина

Соматостатин – гормон гипоталамуса, ингибирующий секрецию соматотропного гормона передней долей гипофиза, проявляет свои эффекты через соматостатиновые рецепторы. Известны 5 подтипов рецепторов соматостатина, которые отличаются по структуре и свойствам. Рецепторы к соматостатину обнаружены в различных отделах головного мозга, в аденогипофизе, в поджелудочной железе и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, в органах иммунной системы, в легких и др.

Экспрессия соматостатиновых рецепторов, преимущественно 1 и 3 подтипа, обнаружена в кортикотропиноме. Известно, что соматостатин ингибирует секрецию не только соматотропного гормона, но и тиреотропного, пролактина, адренокортикотропного гормона. Подробно об аналогах соматостатина см. в главе «Лечение акромегалии». Имеются сообщения о применении при болезни Иценко-Кушинга сандостатина ЛАР в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно, применяется также аналог соматостатина ланреотид.

Большой интерес представляет новый аналог соматостатина *пасиреотид* (сигнифор), обладающий универсальным сродством почти ко всем соматостатиновым рецепторам, но особенно к подтипам 1, 2, 3, 5. Было установлено, что пасиреотид подавляет базальное и стимулированное высвобождение АКТГ из кортикотропином гипофиза, одновременно подавляя пролиферацию клеток аденомы (Flesserin M. и соавт., 2013). Проведены клинические исследования (Colao A. и соавт., 2012; Privonello R. и соавт., 2014), которые показали, что лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга пасиреотидом позволяет добиться клинико-лабораторной ремиссии и существенно улучшить их состояние.

Как указывают О.О.Хижняк и М.Р.Микитюк (2014), в настоящее время пасиреотид (сигнифор) признан единственным препаратом для патогенетического лечения болезни Иценко-Кушинга. Рекомендуемая начальная доза пасиреотида составляет 0,6 мг подкожно 2 раза в сутки. Через 2

месяца лечения пациента необходимо обследовать — чтобы оценить эффективность лечения (в частности, определить суточную экскрецию кортизола с мочой). Если получено снижение экскреции кортизола с мочой, и лечение пасиреотидом хорошо переносилось, можно продолжить лечение далее в дозе 0,9 мг 2 раза в день. По данным A.Colao (2012), эта доза приводит к нормализации суточной экскреции с мочой свободного кортизола у 26,3% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Если после 2 месяцев лечения пасиреотидом не получено снижения суточной экскреции кортизола с мочой, лечение следует прекратить.

Одним из побочных эффектов препарата является развитие гипергликемии, что обусловлено уменьшением секреции инсулина и инкретина глюкагоноподобного полипептида. В ходе лечения следует контролировать гликемию; нормализовать уровень глюкозы в крови можно с помощью пероральных гипогликемизирующих препаратов (см. главу «Лечение сахарного диабета»). В ходе лечения пасиреотидом могут наблюдаться боли в животе, диспепсические симптомы.

Подробно об аналогах соматостатина см. в главе «Лечение акромегалии».

2. Ингибиторы синтеза глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников

Митотан (хлодитан) — производное орто-парадихлордифенилдихлорэтана. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг. Угнетает функцию коры надпочечников, блокируя фермент 3β-гидроксидегидрогеназу, участвующую в синтезе кортизола. Снижение концентрации кортизола в крови отмечается уже через 2-3 дня после начала приема. Митотан подавляет также синтез кортизола и при злокачественном новообразовании коры надпочечников. Противоопухолевый эффект митотана проявляется через 6 недель от начала лечения.

Препарат применяется для лечения болезни Иценко-Кушинга, синдрома Иценко-Кушинга и злокачественной опухоли коры надпочечников.

При болезни и синдроме Иценко-Кушинга начальная доза митотана (хлодитана) составляет 3-6 г/сут в 3-4 приема. После получения эффекта (снижение или даже нормализация свободного кортизола в крови и суточной экскреции его с мочой) возможно снижение дозы препарата до поддерживающей — 0,5 г 2 раза в неделю. Контроль за уровнем свободного кортизола в крови и его суточной экскреции с мочой осуществляется 1 раз в 10-14 дней.

При раке коры надпочечников митотан назначается в начальной суточной дозе 2-6 г/сут (в 3-4 приема), при развитии выраженных побочных действий дозу снижают до максимально переносимой. Максимальная суточная доза — 16 г/сут. Лечение продолжают, пока отмечается эффект.

Возможные побочные эффекты: может развиваться некроз пучковой или сетчатой зоны коры надпочечников с развитием картины надпочечниковой недостаточности и необходимостью заместительной терапии; головокружение; сонливость; депрессия; диспепсические явления; потеря аппетита; геморрагический цистит; ортостатическая гипотензия; потемнение кожи; очень редко помутнение хрусталика.

Мамомит (ориметен) — производное аминоглутетимида, выпускается в таблетках по 250 мг. Ингибирует ферменты 3β-гидроксидегидрогеназу и 11β-гидроксилазу, участвующие в синтезе кортизола, ингибирует активное превращение холестерина в прегнандион и ингибирует синтез корой надпочечников глюко- и минералокортикоидов, эстрогенов и андрогенов.

При болезни и синдроме Иценко-Кушинга назначают по 250 мг 2-3 раза в день, 2-4 раза в день при злокачественной опухоли коры надпочечников, 4-7 раз в день при эктопической продукции АКТГ. Максимальная суточная доза может достигать 2 000 мг.

Лечение проводится под контролем уровня свободного кортизола в крови и экскреции свободного кортизола с мочой за сутки. Применяется также для лечения рака молочной и предстательной железы. При лечении мамомитом возможны побочные эффекты: головокружение, вялость, бессонница, депрессия, раздражительность, диспепсические явления, диарея, нарушение функции печени, панцитопения, гемолитическая анемия, возможно развитие гипотиреоза, гирсутизма (у женщин), ортостатической гипотензии, гипогликемии, холестеринемии.

Кетоконазол (низорал, ороназол) — производное имидазола, выпускается в таблетках по 200 мг, снижает синтез кортикостероидов и тестостерона в связи с блокадой фермента 11β-гидроксилазы, участвующего в синтезе кортизола. Кроме того, ингибирует синтез холестерина.

При болезни и синдроме Иценко-Кушинга назначается по 400 мг 2 раза в день в течение 1 месяца, допустимо при необходимости повышение дозы до 1000-1600 мг в сутки. Затем по достижении эффекта (снижение или нормализация суточной экскреции свободного кортизола с мочой и уровня свободного кортизола в крови) возможно снижение дозы до 400 мг/сут.

Возможные побочные эффекты: головокружение, головная боль, парестезии, светобоязнь, тош-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

нота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение в крови уровня трансаминаз), развитие гинекомастии, олигоспермия, нарушение менструального цикла, тромбоцитопения.

Метирапон — блокирует фермент 11β-гидроксилазу, в связи с чем снижается синтез кортизола. Применяется при лечении болезни и синдрома Иценко-Кушинга в суточной дозе 2-4 г.

Возможные побочные эффекты: головная боль, диспепсия, гипотензия.

При лечении болезни Иценко-Кушинга ингибиторами стероидогенеза необходимо придерживаться следующих принципов:

- после выбора препарата учитывать его индивидуальную переносимость;
- начинать лечение с максимальных терапевтических доз при хорошей переносимости препарата;
- на фоне приема препарата осуществлять контроль за содержанием свободного кортизола в плазме крови и суточной моче 1 раз в 10-14 дней;
- после достижения положительного результата, т.е. значительного снижения или нормализации уровня кортизола в крови и в суточной моче индивидуально выбирать поддерживающую дозу препарата.

3. Блокаторы действия кортизола на уровне рецепторов к нему

В настоящее время обсуждается возможность применения новой группы препаратов в лечении болезни и синдрома Иценко-Кушинга — антагонистов глюкокортикоидных рецепторов, блокирующих действие кортизола на уровне рецептора. Сейчас получен и изучается единственный препарат из этой группы — *мифепристон.* Он является производным синтетического прогестина — норэтиндрона и блокирует действие прогестерона на рецепторы гестагенов. Для мифепристона не характерна гестагенная активность, но препарат конкурентно связывается с рецепторами к глюкокортикоидам и таким образом блокирует действие кортизола. В зарубежных работах показана возможность применения мифепристона не только для лечения болезни и синдрома Иценко-Кушинга, но и при раке надпочечника. Средняя длительность лечения составляет 3-5 месяцев. Начальная доза мифепристона 200-400 мг в день, затем доза постепенно увеличивается до 800 мг в сутки.

При лечении мифепристоном возможны следующие побочные эффекты:

- высокий риск развития гипокалиемии (препарат блокирует только действие кортизола, но не влияет на минералокортикоидную активность);
- возможно развитие полной блокады глюкокортикоидных рецепторов с последующей выраженной надпочечниковой недостаточностью, часто острой;
- при длительном приеме (особенно высоких доз) мифепристона могут появиться головные боли, тошнота, рвота, диарея, гиперплазия эндометрия.

Большим преимуществом мифепристона является быстрый клинический эффект (уменьшение симптомов гиперкортицизма) по сравнению с ингибиторами стероидогенеза.

В настоящее время мифепристон пока не получил широкого применения, изучение этого препарата продолжается.

Медикаментозная терапия болезни Иценко-Кушинга предусматривает также и *коррекцию электролитных нарушений* (в частности, при гипокалиемии применяется спиронолактон (верошпирон), *лечение артериальной гипертензии*, *стероидного сахарного диабета* (его лечат как сахарный диабет 2 типа — см. главу «Лечение сахарного диабета»), **глюкокортикостероидного остеопороза** (см. главу «Лечение остеопороза» в томе «Лечение ревматических заболеваний»).

Пациенты, страдающие болезнью Иценко-Кушинга, после достижения клинико-гормональной ремиссии должны постоянно находиться под наблюдением эндокринолога (не менее 5-7 лет), потому что у 10-12% пациентов после успешной аденомэктомии через 1-5 лет может наступить рецидив заболевания. Ежегодно необходимо определять суточную экскрецию свободного кортизола с мочой, уровень АКТГ и свободного кортизола в крови в 23 часа, проводить магнитно-резонансную томографию головного мозга, малую пробу с дексаметазоном.

Синдром Иценко-Кушинга

Синдром Иценко-Кушинга — синдром АКТГ-независимого гиперкортицизма, обусловленный первичной гиперсекрецией кортикостероидных гормонов (в первую очередь глюкокортикоидов) в связи с наличием опухоли коры надпочечников (чаще доброкачественной — кортикостеромы, реже — злокачественной) или вследствие гиперплазии коры надпочечников.

Этиология синдрома Иценко-Кушинга:

1. Опухоли коры надпочечников обусловливают развитие синдрома Иценко-Кушинга в 80-85% случаев. Из всех опухолей приблизительно 2/3

приходится на доброкачественную опухоль – аденому коры надпочечников (кортикостерому). Она развивается из клеток пучковой и сетчатой зоны и в избытке продуцирует только кортизол. По механизму обратной связи избыток кортизола подавляет секрецию аденогипофизом АКТГ (уровень АКТГ снижен). Второй (здоровый) надпочечник атрофируется.

Около 1/3 опухолей коры надпочечников, вызывающих развитие синдрома Иценко-Кушинга, составляет злокачественная опухоль карцинома. Она в избытке секретирует не только кортизол, но и андрогены, и минералокортикостероид дезоксикортикостерон. Второй надпочечник также атрофирован. Уровень АКТГ в крови снижен.

2. Двусторонняя мелкоузловая пигментная гиперплазия коры надпочечников. Характеризуется наличием мелких пигментированных узелков в коре надпочечников, в избытке вырабатывающих кортизол. Продукция АКТГ гипофизом подавляется по принципу обратной связи, и уровень АКТГ в крови снижен. Двусторонняя мелкоузловая пигментная гиперплазия коры надпочечников наиболее характерна для молодого и юношеского возраста, наследуется по аутосомно-доминантному типу, является семейным заболеванием. В развитии заболевания установлена роль активирующей мутации gsp-онкогена с интенсивным и постоянным образованием цАМФ и выраженной последующей активацией синтеза кортизола.

 При появлении мутации в гене PRKARIA, расположенном в области 17-й хромосомы (регион q 22-24), развивается синдром или комплекс corney, включающий в том числе мелкоузловую пигментную гиперплазию коры надпочечников.

 Corney complex – врожденное аутосомно-доминантное заболевание, включающее мелкоузловую пигментную гиперплазию коры надпочечников, миксому сердца, пигментацию кожи, фиброаденому молочной железы, опухоль яичек, опухоль гипофиза.

3. Двусторонняя крупноузловая массивная гиперплазия коры надпочечников (сетчатой и пучковой зон).

 Этот вариант гиперплазии коры надпочечников встречается у взрослых людей, характеризуется избыточной секрецией кортизола и в меньшей мере – андрогенов. Избыток кортизола подавляет продукцию аденогипофизом АКТГ, и уровень его в крови низкий.

 При крупноузловой гиперплазии надпочечников в сетчатой и пучковой зонах обнаружены рецепторы, которых в норме в коре надпочечников нет. Это рецепторы к вазоактивному интестинальному полипептиду, вазопрессину, лютеинизирующему гормону, фолликулостимулирующему гормону, β-адренорецепторы. Предполагается, что активация этих рецепторов (прежде всего к вазоактивному интестинальному полипептиду, поступающему в кровоток во время пищеварения) приводит к развитию крупноузловой гиперплазии коры надпочечников. Предполагается возможность лечения этого заболевания аналогами соматостатина (в частности, октреотидом), которые подавляют секрецию вазоактивного интестинального полипептида.

Диагноз АКТГ-независимого синдрома Иценко-Кушинга ставится на основании следующих критериев:

- констатация клинических признаков синдрома гиперкортицизма (они изложены ранее);
- гормональное подтверждение синдрома гиперкортицизма (увеличенная суточная экскреция с мочой свободного кортизола; высокое содержание свободного кортизола в крови или в слюне в ночное время в 23 часа; отрицательный малый дексаметазоновый тест – т.е. отсутствие снижения уровня свободного кортизола в крови утром до величины ниже 50 нмоль/л после приема 1 мг дексаметазона (накануне в 23 часа);
- низкие уровни АКТГ в крови как в утренние, так и в ночные часы;
- отрицательный результат ночного варианта большого дексаметазонового теста (кортизол в плазме крови исследуют в 8 часов утра, затем в этот день в 23 часа пациент принимает 8 г дексаметазона и на следующий день определяют уровень свободного кортизола в крови; при синдроме Иценко-Кушинга результат теста отрицательный, т.к. уровень кортизола в крови не снижается или снижается менее чем на 50-60% по сравнению с исходным;
- УЗИ надпочечников выявляет округлые образования в одном надпочечнике (при кортикостероме или карциноме) и признаки атрофии второго надпочечника. Следует отметить, что УЗИ позволяет диагностировать опухоли обычно от 1 см в диаметре и более. Доброкачественная опухоль обычно представлена образованием однородной структуры с ровными контурами, злокачественная опухоль коры надпочечников обычно имеет диаметр 4-5 см и даже более, структура и контуры образования нечеткие. УЗИ может также выявить мелко- или крупноузловую гиперплазию коры надпочечников;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- МРТ или КТ надпочечников, особенно с внутривенным контрастированием, выявляет объемное образование коры надпочечников и обычно атрофию второго надпочечника. Аденома имеет округлую или овальную форму, однородную структуру, четкие контуры, адренокортикальная карцинома выглядит как образование негомогенной структуры с неровными контурами, часто с кальцинатами, а при использовании контрастных препаратов МРТ позволяет выявить инвазию карциномы в окружающие ткани;
- при КТ или МРТ головного мозга не выявляется патологии гипоталамо-гипофизарной области;
- сцинтиграфия надпочечников с использованием меченого аналога холестерина — ^{131}I-6-β-йодометил-19-норхолестерина (NP-59) выявляет следующие особенности накопления изотопа: а) при аденоме (кортикостероме) коры надпочечника выявляется локальный участок повышенного накопления изотопа и подавление захвата изотопа другим надпочечником; б) при двусторонней узловой гиперплазии коры надпочечников визуализируются оба надпочечника (захват изотопа симметричен); в) при аденокарциноме коры надпочечника визуализации опухоли нет (она не накапливает изотоп) и подавлен захват изотопа другим надпочечником.

Лечение синдрома Иценко-Кушинга

Основным и по сути единственным радикальным методом лечения синдрома Иценко-Кушинга является хирургический.

При синдроме Иценко-Кушинга, обусловленном доброкачественной опухолью надпочечника кортикостеромой производится *односторонняя адреналэктомия*. В настоящее время наиболее оптимальной хирургической методикой является эндовидеохирургическая (лапароскопическая) или ретроперитонеоскопическая) адреналэктомия. При опухоли большого размера (более 8-10 см), признаках злокачественного роста выполняется традиционная адреналэктомия. В случае наличия карциномы надпочечника с признаками инвазии в окружающие ткани может быть использован такой оптимальный доступ, как торакофренотомия в 10-м межреберье и даже срединная лапаротомия.

При наличии метастазов или невозможности удаления карциномы (адреналэктомии) проводится симптоматическое лечение с использованием ингибиторов синтеза кортикостероидов (см. выше «Лечение болезни Иценко-Кушинга»).

Если синдром Иценко-Кушинга обусловлен двусторонней мелкоузловой или крупноузловой гиперплазией коры надпочечников, проводят лечение препаратами, ингибирующими синтез кортикостероидов. При крупноузловой гиперплазии надпочечников обсуждается также возможность лечения препаратами, блокирующими эктопированные рецепторы (для блокады рецепторов к гастроинтестинальному вазоактивному полипептиду — аналог соматостатина октреотид, для блокады рецепторов к лютеинизирующему гормону — агонисты люлиберина, для блокады β-адренорецепторов — β-адреноблокаторы).

Однако большей частью при микронодулярной и макронодулярной гиперплазии коры надпочечников приходится выполнять одно- или двустороннюю адреналэктомию. При мелкоузловой гиперплазии коры надпочечников адреналэктомия вообще считается главным методом лечения.

Перед операцией адреналэктомии следует провести лечение артериальной гипертензии, добиться целевых уровней артериального давления (как правило, < 140 и 90 мм рт.ст.). Если у пациента вследствие синдрома Иценко-Кушинга развился сахарный диабет, необходимо добиться его компенсации, затем на время операционного и послеоперационного периода перевести его на лечение препаратами инсулина короткого действия.

Следует учесть, что после адреналэктомии развивается надпочечниковая недостаточность разной степени выраженности, разумеется, в наибольшей степени при двусторонней адреналэктомии. Если производится односторонняя адреналэктомия по поводу кортикостеромы, то следует учесть, что второй надпочечник атрофирован, функция его резко снижена и это способствует развитию надпочечниковой недостаточности.

Следовательно, *в послеоперационном периоде необходимо проводить заместительную терапию глюкокортикоидами*. Г.А.Мельниченко и соавт. (2009) рекомендуют следующую схему послеоперационной заместительной терапии:

В 1-е сутки вводят внутривенно 25-30 мг гидрокортизона гемисукцината (Солу Кортэф) каждые 4 часа, на 2-е сутки — по 25-50 мг через каждые 6 часов, на 3-и сутки — каждые 8 часов внутривенно или внутримышечно с одновременным назначением 15-20 мг гидрокортизона (Кортэф) внутрь. В дальнейшем введение гидрокортизона парентерально прекращается, продолжается прием препарата внутрь с постепенным уменьшением дозы до индивидуальной поддерживающей. Иногда приходится проводить лечение глюкокортикоидами после односторонней адреналэктомии,

которое продолжается достаточно долго (3-6 мес. и дольше) в дозе 10 мг в день (иногда меньше). Для восстановления функции надпочечника может понадобиться 6-8 месяцев.

При двусторонней адреналэктомии глюкокортикоидная терапия и диспансерное наблюдение проводятся пожизненно (см. главу «Лечение хронической надпочечниковой недостаточности»).

Все пациенты с синдромом Иценко-Кушинга, перенесшие оперативное лечение (одно- или двустороннюю адреналэктомию), должны постоянно наблюдаться эндокринологом, необходим регулярный контроль уровня кортизола плазмы и экскреции кортизола с суточной мочой каждые 6 месяцев в течение 2 лет, затем ежегодно в течение 5 лет. Одновременно контролируются показатели калия, натрия, глюкозы в крови и артериальное давление. Прогноз при своевременной диагностике кортикостеромы и своевременной адреналэктомии благоприятный.

При злокачественной опухоли коры надпочечников прогноз не всегда хороший, потому что радикальную операцию удается произвести приблизительно у 50% пациентов.

Следует обратить внимание, что после двусторонней адреналэктомии у 40-50% пациентов с синдромом Иценко-Кушинга постепенно развивается синдром Нельсона (АКТГ-прогрессирующая аденома гипофиза). Синдром Нельсона проявляется выраженной пигментацией кожи, увеличением гипофиза и признаками аденомы гипофиза на МРТ головного мозга. В случае прогрессивного роста аденомы возможна компрессия зрительного перекреста, нарушение зрения. В этой ситуации следует ставить вопрос о транссфеноидальной аденомэктомии.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

104 Лечение гиперальдостеронизма

Гиперальдостеронизм — клинико-лабораторный синдром, обусловленный избыточной секрецией главного минералокортикоидного гормона альдостерона.

Различают первичный и вторичный гиперальдостеронизм.

Первичный гиперальдостеронизм является следствием первичной гиперсекреции альдостерона непосредственно клубочковой зоной коры надпочечников.

Вторичный гиперальдостеронизм обусловлен стимуляцией продукции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников под влиянием патологических факторов, находящихся вне надпочечников.

Основные причины первичного гиперальдостеронизма

1. **Солитарная альдостеронпродуцирующая аденома клубочковой зоны коры надпочечников (альдостерома)**. Приблизительно около 60% всех случаев первичного гиперальдостеронизма приходится на альдостерон-образующую аденому коры надпочечников. Как правило, она односторонняя, ее размеры невелики (до 3 см в диаметре). Около 80% всех альдостером являются абсолютно автономными, т. к. гиперпродуцируют альдостерон независимо от состояния ренин-ангиотензиновой системы и уровня ангиотензина-II. Приблизительно 20% альдостером могут сохранить разную степень чувствительности к ангиотензину-II.
2. **Идиопатический гиперальдостеронизм** — составляет около 55% среди всех причин первичного гиперальдостеронизма и обусловлен двусторонней диффузно-узелковой (макро- или микронодулярной) гиперплазией коры надпочечников. Важной патофизиологической особенностью идиопатического гиперальдостеронизма является (в отличие от альдостеромы) сохранение чувствительности гиперплазированной клубочковой зоны к стимулирующему влиянию ангиотензина-II даже при очень низкой активности ренина в крови. Существует точка зрения (не доказанная окончательно) о возможности существования гипотетического альдостеронстимулирующего фактора, вызывающего гиперплазию коры надпочечников. Предполагают, что такой фактор может вырабатываться в промежуточной доле гипофиза и, возможно, это β-эндорфин, серотонин и др. Не исключено, что двусторонняя гиперплазия коры надпочечников является результатом длительно существующего вторичного гиперальдостеронизма. Идиопатический гиперальдостеронизм по клиническим проявлениям соответствует первичному гиперальдостеронизму, хотя выраженность клиники и уровень альдостерона в крови могут быть несколько меньше.
3. **Карцинома клубочковой зоны коры надпочечников**, в избытке продуцирующая альдостерон, встречается редко (0,7—1,2% всех случаев первичного гиперальдостеронизма). Она обычно имеет большие размеры (больше 6 см в диаметре) и резистентна к ангиотензину-II.
4. **Первичная односторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников** — встречается редко (составляет менее 3% всех случаев первичного гиперальдостеронизма). Аденоматозных изменений в гиперплазированной клубочковой зоне не наблюдается.
5. **Глюкокортикоидподавляемый (глюкокортикоидозависимый) гиперальдостеронизм (семейный гиперальдостеронизм)**. Характернейшей особенностью этой формы первичного гиперальдостеронизма является сохранение чувствительности к адренокортикотропному гормону (АКТГ). Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм является семейным заболеванием, наследуется по аутосомно-доминантному типу, составляет не более 3% от всех случаев первичного гиперальдостеронизма. В настоящее время установлено, что в основе заболевания лежит дефект генов в области VIII хромосомы, происходит кроссинговер генов ферментов 11-β-гидроксилазы и альдостеронсинтетазы, что ведет к нарушению путей синтеза альдостерона и механизмов регуляции его секреции. Вследствие указанной генетической аномалии альдостерон начинает в избытке секретироваться пучковой зоной коры надпочечников под влиянием АКТГ. Гиперсекреция альдостерона сопровождается гиперпродукцией 18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола, высокое содержание которых в крови является своеобразным диагностическим маркером

глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма. При глюкокортикоидподавляемом гиперальдостеронизме клубочковая зона коры надпочечников подвергается атрофии, а пучковая зона подвергается гиперплазии (иногда узелковой). Эти изменения выявляются при гистологическом исследовании, макроскопически надпочечники, как правило, не изменены. Как указывалось выше, характерной особенностью глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма является зависимость гиперсекреции альдостерона от АКТГ, поэтому он лечится глюкокортикоидами.

6. **Синдром эктопированной гиперпродукции альдостерона** — чрезвычайно редкая форма первичного гиперальдостеронизма. Наблюдается при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (например, в щитовидной железе, яичниках, поджелудочной железе, кишечнике и других органах).

Механизмы развития первичного гиперальдостеронизма

Важнейшей патофизиологической особенностью первичного гиперальдостеронизма является гиперсекреция альдостерона, независимая от уровня ренина в плазме крови. Под влиянием избытка альдостерона резко увеличивается реабсорбция натрия в дистальных канальцах почек, что ведет к гипернатриемии и увеличению осмолярности крови. В ответ на возрастание осмотического давления крови увеличивается секреция антидиуретического гормона (вазопрессина), под влиянием которого возрастает реабсорбция воды в почечных канальцах и увеличивается объем циркулирующей крови, формируется важнейший клинический признак гиперальдостеронизма — артериальная гипертензия. Развитию артериальной гипертензии способствуют также следующие дополнительные факторы:

- возрастание периферического сосудистого сопротивления вследствие непосредственного воздействия альдостерона на специфические рецепторы гладкомышечных клеток сосудов (артерий и артериол);
- увеличение продукции в почках прессорных простагландинов;
- увеличение содержания натрия в сосудистой стенке и сенсибилизация ее к воздействию катехоламинов;
- угнетение депрессорной простагландиновой системы;
- нарушение барорецепторного контроля АД под влиянием избытка альдостерона.

Наряду с увеличением реабсорбции натрия в почечных канальцах при первичном гиперальдостеронизме уменьшается реабсорбция калия, увеличивается экскреция с мочой калия и ионов водорода, развиваются гипокалиемия и метаболический алкалоз, гипомагниемия. Гипокалиемия и гипомагниемия приводят к нейромышечным расстройствам.

При первичном гиперальдостеронизме снижается чувствительность эпителия собирательных трубочек почек к антидиуретическому гормону (вазопрессину), что вызывает появление симптоматики, сходной с несахарным диабетом (жажда, полиурия).

Для первичного гиперальдостеронизма характерно развитие «гипокалиемической почки» (межуточное воспаление и склероз интерстиция в результате повреждения эпителия канальцев при гипокалиемии и метаболическом алкалозе).

Первичный гиперальдостеронизм вызывает значительное поражение сердца (концентрическая гипертрофия миокарда с преимущественно диастолической дисфункцией, при длительном существовании гиперальдостеронизма в миокарде развивается значительно выраженный фиброз).

Клинические проявления первичного гиперальдостеронизма

Заболевание чаще встречается у женщин и обычно в возрасте 30—50 лет. Основными клиническими синдромами являются артериальная гипертензия и гипокалиемия.

Артериальная гипертензия имеется у 80—98% больных (т. е. практически у всех), а у 6—10% больных она приобретает злокачественный характер. Артериальная гипертензия проявляется интенсивными головными болями (преимущественно в затылочной и теменной областях), головокружением, появлением «мушек» перед глазами. У большинства больных АД высокое (особенно диастолическое, обычно выше 100 мм рт. ст.), нередко развиваются тяжело протекающие гипертонические кризы. Нередко АГ приобретает характер рефрактерной, резистентной к антигипертензивной терапии, и даже становится злокачественно протекающей. Степень повышение АД обычно находится в прямой зависимости от концентрации альдостерона в крови.

АГ может осложняться кровоизлиянием в мозг. Гипокалиемия и гипомагниемия часто приводят к нарушениям сердечного ритма.

Нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости — второе важнейшее клиническое проявление первичного гиперальдостеронизма. Они

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

обусловлены гипокалиемией, гипомагниемией и гипокальциемией (снижение содержания в крови ионизированного кальция обусловлено развитием метаболического алкалоза при первичном гиперальдостеронизме). Нейромышечные нарушения имеют следующие клинические проявления:

- выраженная мышечная слабость, периодически настолько усиливающаяся, что больному трудно стоять и ходить (своеобразные пароксизмальные миоплегии, продолжающиеся несколько часов);
- ощущение онемения рук и ног, чувство «ползания мурашек по ногам и рукам»;
- мышечные спазмы и выраженные судороги, особенно мышц голеней, в редких случаях развивается тетания. В связи с наличием гипокальциемии могут появляться симптомы Труссо, Хвостека (см. главу «Лечение гипопаратиреоза»).

Нейромышечный синдром наблюдается у 35–70% больных первичным гиперальдостеронизмом.

Почечный синдром — третий по значимости клинический синдром первичного гиперальдостеронизма. Почечный синдром является отражением нарушения функций почечных канальцев, снижения чувствительности эпителия почечных канальцев к антидиуретическому гормону, «калийпенической» нефропатии (см. выше).

Почечный синдром проявляется выраженной жаждой, сухостью во рту, полиурией, никтурией, изогипоизостенурией, щелочной реакцией мочи. Почечный синдром наблюдается у 50–70% больных с первичным гиперальдостеронизмом.

Одновременное наличие клинических проявлений всех трех синдромов (артериальная гипертензия, нейромышечный синдром, почечный синдром) облегчает диагностику первичного гиперальдостеронизма, но наблюдается не всегда. Возможны малосимптомные и даже бессимптомные (редко) варианты течения заболевания.

Лабораторные исследования

Лабораторные данные, подтверждающие первичный гиперальдостеронизм:

- **уровень сывороточного калия менее 3,5 ммоль/л** при условии, что в течение 2–3 недель до исследования пациент не принимал препараты калия, диуретики, антагонисты альдостерона, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина-II 1 типа). Гипокалиемия должна быть подтверждена дважды. Наиболее убедительная величина калия в крови для диагностики гиперальдостеронизма — менее 3 ммоль/л;
- **низкое содержание ренина в крови** (низкая активность ренина плазмы). В. Л. Баранов (2011) указывает, что большинство больных с первичным гиперальдостеронизмом имеют базальную активность ренина плазмы менее 1,0 нг/мл/ч и стимулированную (ортостазом, ограничением натрия в диете или приемом диуретиков) — менее 2,0 нг/мл/час.

 В национальном руководстве «Эндокринология» Российской ассоциации эндокринологов (издание 2012 г.) приводятся следующие референтные значения активности ренина плазмы (при использовании радиоиммунного метода определения):
 - диета с нормальным содержанием натрия
 - 0,2–2,8 нг/мл/ч (покой)
 - 1,5–5,7 нг/мл/ч (движение)
 - диета с низким содержанием натрия
 - 2,2–4,4 нг/мл/ч (покой)
 - 4,0–8,1 нг/мл/ч (движение).
- **высокий уровень альдостерона в крови**. При определении альдостерона в крови радиоиммунным методом референтными значениями (норма) являются:
 - 113–444 пмоль/л (положение стоя, нормальная солевая диета);
 - 42–444 пмоль/л (положение лежа, нормальная солевая диета).
- **увеличение отношения концентрации альдостерона в крови к активности ренина плазмы.** Концентрацию альдостерона выражают в нг/дл (если в пмоль/л, то используют увеличивающий коэффициент 27,6), а активность ренина плазмы в нг/мл/час.

 Если отношение альдостерона крови (в нг/дл) к активности ренина плазмы (в нг/мл/ч) превышает 50, первичный гиперальдостеронизм можно считать подтвержденным.

 Если величина отношения находится в пределах 25–50, для подтверждения диагноза первичного гиперальдостеронизма необходимо дополнительно проводить функциональные тесты и нагрузочные пробы (в частности, пробу с изотоническим раствором натрия хлорида, ортостатической нагрузкой, с флудрокортизоном, с фуросемидом, с иАПФ).
- **увеличение экскреции с мочой метаболита альдостерона альдостерон-18-глюкуронида.** В норме концентрация этого метаболита альдостерона в суточной моче колеблется от 5 до 20 мкг/сут (14–56 нмоль/сут). При первичном гиперальдостеронизме количество альдостерона-18-глюкуронида в суточной моче существенно превышает норму.

При альдостеронпродуцирующей аденоме (или карциноме) суточное выделение альдостерон-18-глюкуронида в среднем составляет 45,2 мкг/сут (125 нмоль/сут), при идиопатическом гиперальдостеронизме — в среднем 21,7 мкг/сут (75 нмоль/сут).

Во время выполнения исследования прием соли не ограничивают.

Диагностические пробы

В сложных диагностических случаях выполняют определенные пробы.

Инфузионный тест с изотоническим раствором натрия хлорида

Проба позволяет выявить нечувствительность секреции альдостерона при первичном гиперальдостеронизме к увеличению объема внеклеточной жидкости.

Больному в течение 4 часов вводят в горизонтальном положении внутривенно капельно 2 л изотонического раствора натрия хлорида. Концентрация альдостерона в крови определяется до и после окончания инфузии. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом уровень альдостерона в крови не уменьшается и сохраняется на высоком исходном уровне.

При отсутствии первичного гиперальдостеронизма уровень альдостерона в крови после инфузии изотонического раствора натрия хлорида снижается.

«Маршевая» или ортостатическая проба

Взятие крови на концентрацию альдостерона и активность ренина плазмы производится после ночного сна (после длительного периода пребывания в горизонтальном положении) и затем после 4-часового пребывания в вертикальном положении (ходьба, стояние).

У здоровых людей с сохраненной функцией ренин-ангиотензиновой системы после пребывания в вертикальном положении она активируется, и концентрация альдостерона в крови и активность ренина плазмы возрастают (на 30% по сравнению с базальными величинами).

При автономной альдостеронпродуцирующей аденоме активность ренина плазмы не изменяется (она остается низкой), а уровень альдостерона снижается.

При идиопатическом гиперальдостеронизме уровень альдостерона в крови в вертикальном положении повышается. Эти различия по сравнению с альдостеронпродуцирующей аденомой обусловлены более низким подавлением рениновой активности при идиопатическом гиперальдостеронизме.

Проба с каптоприлом

Утром пациент принимает 25 мг иАПФ каптоприла. Исследование в крови уровня альдостерона и активности ренина плазмы производится до и через 2 часа после приема каптоприла. При первичном гиперальдостеронизме сохраняется высокий уровень альдостерона и низкая активность ренина плазмы после приема каптоприла.

Проба с фуросемидом

Пациенту назначают 0,08 г фуросемида внутрь. Уровень альдостерона в крови и активность ренина плазмы проверяют до и через 3 часа после приема фуросемида. При гиперальдостеронизме через 3 часа после приема фуросемида отмечается снижение активности ренина плазмы и повышение уровня альдостерона в крови. Затем пациент принимает утром натощак 400 мкг флудрокортизона 1 раз в день в течение 3 дней, на 4 день повторно берут кровь и определяют в ней концентрацию альдостерона. При первичном гиперальдостеронизме концентрация альдостерона в крови при альдостеронпродуцирующей аденоме остается высокой, при двусторонней гиперплазии клубочкового слоя возможно снижение уровня альдостерона после приема флудрокортизона.

Проба со спиронолактоном

Вначале проверяют содержание калия в крови натощак, констатируют гипокалиемию. Затем в течение 3 дней пациент принимает внутрь 400 мг спиронолактона — антагониста альдостерона, затем снова проверяют содержание калия в крови. Повышение уровня калия в крови более чем на 1 ммоль/л подтверждает гиперальдостеронизм.

Другие методы диагностики

В последние годы для более точной диагностики первичного гиперальдостеронизма используют ангиографию с селективной катетеризацией надпочечниковых вен и определением содержания альдостерона в оттекающей крови. При наличии альдостеронпродуцирующей аденомы содержание альдостерона в надпочечниковой вене увеличено в 3 и более раз по сравнению с уровнем альдостерона в вене здорового надпочечника. Селективная

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

катетеризация надпочечниковых вен технически сложна и применяется только в случае несоответствия (или неинформативности) лабораторных методов и методов визуализации надпочечников (КТ, МРТ).

Для уточнения характера поражения надпочечников при первичном гиперальдостеронизме используются визуализирующие методы: УЗИ, КТ, МРТ. Они позволяют выявить аденому одного или гиперплазию обоих надпочечников.

Наиболее актуально использование компьютерной томографии (КТ) надпочечников. Альдостеронпродуцирующая аденома локализуется в одном из надпочечников и выглядит как одиночное новообразование однородной интенсивности с четкими контурами. При идиопатическом гиперальдостеронизме КТ выявляет увеличение обоих надпочечников с фестончатыми контурами, могут определяться узелковые образования.

При неинформативности КТ и МРТ может оказаться полезным радиоизотопное сканирование (сцинтиграфия) надпочечников с NP-59(^{131}I-6β-йодметил-19-норхолестерол). Сцинтиграфия выявляет одно- или двустороннее поражение надпочечников. Интенсивное накопление изотопа в одном надпочечнике чрезвычайно характерно для альдостеромы, дефект накопления изотопа в надпочечнике характерен для карциномы.

Лечение первичного гиперальдостеронизма

Основными целями лечения являются:
- устранение источника гиперсекреции альдостерона или нормализация уровня альдостерона и ренина в крови;
- нормализация АД;
- устранение гипокалиемии;
- нормализация метаболических нарушений.

В лечении первичного гиперальдостеронизма применяются хирургический и медикаментозный методы.

Медикаментозное лечение первичного гиперальдостеронизма

Показаниями к медикаментозному лечению являются:
- идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя диффузно-узелковая гиперплазия коры надпочечников);
- глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм;
- подготовка к хирургическому лечению;
- невозможность или отказ от хирургического лечения при наличии показаний к нему.

Лечение идиопатического гиперальдостеронизма

Больным назначается диета со строгим ограничением поваренной соли (до 2 г в сутки).

Основой лечения является применение антагонистов альдостерона, в первую очередь *спиронолактона* (верошпирона, альдактона). Этот препарат считается препаратом первого ряда в лечении первичного гиперальдостеронизма. Спиронолактон является конкурентным антагонистом альдостерона и, возможно, непосредственно ингибирует синтез альдостерона (Г. А. Мельниченко, 2009).

В. Л. Баранов (2011) рекомендует начинать лечение спиронолактоном в начальной дозе 50 мг 2 раза в сутки с дальнейшим быстрым увеличением дозы до 150—200 мг в сутки, эффект препарата оценивается через 5—7 дней (эффект развивается постепенно) и затем при необходимости дозу повышают. Максимальная допустимая суточная доза может составить 300—400 мг (иногда допускают дозу 600 мг в сутки, но это бывает редко).

Стойкий лечебный эффект развивается через 2 недели от начала лечения (обычно после достижения максимальной дозы) и проявляется нормализацией содержания калия в крови и снижением АД. Однако нормализация АД может не наступить, поэтому обычно лечение спиронолактоном проводят на фоне продолжающейся антигипертензивной терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция, прежде всего, амлодипина (он также несколько угнетает секрецию альдостерона, усиливает натрийурез). При недостаточном антигипертензивном эффекте допустимо (после устранения гипокалиемии) дополнительно применить петлевой диуретик торасемид (диувер) в индивидуально подобранной дозе. При рефрактерной АГ возможно добавление α-адреноблокаторов. После получения терапевтического эффекта можно попытаться постепенно снижать дозу спиронолактона до индивидуальной поддерживающей дозы, которая колеблется от 100 до 200 мг в сутки.

В ходе лечения спиронолактоном возможны побочные эффекты (обычно при длительном приеме препарата):
- гинекомастия и эректильная дисфункция у мужчин, нарушения менструальной функции у женщин (в определенной мере указанные нарушения связаны с блокадой в печени фер-

ментов, влияющих на метаболизм эстрогенов, и являются дозозависимыми);

- возможны желудочно-кишечные нарушения.

Альтернативой спиронолактону являются *амилорид* (10—30 мг в сутки в 2 приема) или *триамтерен* (до 300 мг в сутки в 2—4 приема). Эти препараты уменьшают реабсорбцию натрия в почечных канальцах, способствуют натрийурезу и задерживают выведение калия с мочой (калийсберегающие диуретики, способствуют уменьшению гипокалиемии, могут вызвать нормализацию содержания калия в крови).

В связи с влиянием спиронолактона на половые функции мужчин (антиандрогенный эффект) и менструальный цикл у женщин (нарушение регулярности менструального цикла) в последние годы появляются сообщения о возможности применения при гиперальдостеронизме в качестве альтернативы спиронолактона нового конкурентного антагониста рецепторов альдостерона *эплеренона (инспра)*. Препарат так же эффективен, как спиронолактон, но не обладает антиандрогенным эффектом. Рекомендуемая суточная доза эплеренона 50 мг 1 раз в день.

Как указывалось ранее, идиопатический гиперальдостеронизм лечится медикаментозно, обычно хирургическое лечение не проводится. Однако иногда (исключительно редко) производят одностороннюю адреналэктомию, показания к ней очень строгие и формулируются следующим образом (национальное руководство «Эндокринология» Российской ассоциации эндокринологов, 2012):

- устойчивость АГ к комбинированной антигипертензивной терапии;
- наличие осложнений при лечении высокими дозами препаратов или противопоказаний к терапии (непереносимость, аллергия и др.).

При принятии решения об односторонней адреналэктомии целесообразно провести селективное взятие крови из надпочечниковых вен и исследование на альдостерон, чтобы убедиться в доминировании одного из надпочечников в гиперпродукции альдостерона, и тогда более целесообразно удалять именно его.

После операции нормализация АД отмечается всего лишь у 20% пациентов, у остальных (к сожалению) удается АД снизить (не нормализовать).

Лечение солитарной альдостеронпродуцирующей аденомы (альдостеромы)

Основной метод лечения хирургический — односторонняя адреналэктомия с удалением опухоли. В настоящее время методом выбора операции является эндовидеохирургическая адреналэктомия. Вмешательство выполняется из абдоминального доступа (лапароскопически) или из заднего забрюшинного доступа (ретроперитонеоскопически).

Перед операцией необходимо провести оптимальную предоперационную подготовку, которая заключается прежде всего в лечении спиронолактоном в течение 1—2 месяцев до стойкой нормализации АД, уровня калия и рениновой активности плазмы. Начальная доза спиронолактона 200—300 мг с постепенным понижением к периоду операции до 100 мг в сутки. После оперативного лечения АД и метаболические показатели нормализуются у 75—80% больных, у остальных АД сохраняется умеренно повышенным, но хорошо поддается коррекции антигипертензивными препаратами, особенно при комбинированной терапии.

Иногда после операции развивается транзиторный гипоальдостеронизм с гипонатриемией, гиперкалиемией. В этой ситуации следует увеличить количество поваренной соли в рационе, иногда требуется назначение препарата флудрокортизона (кортинеф), обладающего минералокортикоидной активностью (0,05—1,0 мг в сутки). Лечение проводится до нормализации АД, уровня калия и натрия в крови.

Лечение препаратом кортинеф иногда приходится проводить в течение 3—5 (даже 6) месяцев.

При своевременной диагностике альдостеромы (до развития осложнений, обусловленных артериальной гипертензией, гипокалиемией) возможно полное выздоровление после операции, однако довольно часто сохраняется АГ, но не такая выраженная, как до операции, и обычно контролируемая антигипертензивными препаратами.

После операции необходим регулярный контроль и коррекция АД.

Содержание калия, активность ренина плазмы, уровень альдостерона в крови проверяют через 1 и 6 месяцев после операции.

Лечение первичного гиперальдостеронизма, обусловленного карциномой клубочковой зоны коры надпочечников

Лечение первичного гиперальдостеронизма, обусловленного карциномой клубочковой зоны коры надпочечников — оперативное, производится адреналэктомия.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Лечение гиперальдостеронизма, обусловленного односторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечника

Лечение гиперальдостеронизма, обусловленного односторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечника — оперативное и заключается в удалении пораженного надпочечника.

Лечение глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма

Лечение глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма проводится небольшими дозами глюкокортикоидов внутрь под контролем АД и уровня калия в сыворотке крови.

Обычно назначается преднизолон в дозе 2,5—5 мг в сутки или дексаметазон в дозе 0,125—0,25 мг в сутки. Иногда могут понадобиться более высокие дозы глюкокортикоидных препаратов.

Основным методом диагностики глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма является определение суточной экскреции с мочой 18-оксокортизола (экскреция этого вещества резко увеличена). Диагноз подтверждает также получение терапевтического эффекта (нормализация АД или снижение в крови альдостерона) при лечении глюкокортикоидами.

Лечение синдрома Литтла

Синдром Литтла встречается редко, является семейным заболеванием, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Суть заболевания заключается в мутации гена, кодирующего β- или γ-субъединицу эпителиального амилорид- и триамтеренчувствительного натриевого канала в дистальных канальцах почек, вследствие чего повышается реабсорбция натрия и секреция калия в дистальных канальцах почек, и это не зависит от уровня глюко- и минералокортикоидных гормонов. Основными клиническими проявлениями заболевания являются артериальная гипертензия, мышечная слабость (вследствие гипокалиемии), лабораторные данные характеризуются гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гипоренинемией и низкой концентрацией альдостерона в крови. Основные сведения об этом синдроме в данной главе мы приводим потому, что он напоминает синдром первичного гиперальдостеронизма по клиническим проявлениям.

Лечение синдрома Литтла проводится специфическими ингибиторами натриевых каналов — калийсберегающими диуретиками триамтереном или амилоридом.

Лечение вторичного гиперальдостеронизма

Вторичный гиперальдостеронизм часто встречается в терапевтической практике. Патофизиологической основой вторичного гиперальдостеронизма является гиперсекреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников в ответ на стимулы, возникающие вне надпочечников. Как правило, речь идет о повышении активности ренин-ангиотензиновой системы, что далее вызывает повышение секреции альдостерона.

Наиболее часто к повышению активности ренин-ангиотензиновой системы приводят следующие факторы: уменьшение эффективности почечного кровотока, ишемия почки, первичная гиперпродукция ренина вследствие гиперплазии юкстагломерулярного аппарата или наличия ренинпродуцирующей опухоли.

Принято выделять вторичный гиперальдостеронизм с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии.

Вторичный гиперальдостеронизм с артериальной гипертензией. Этот вариант вторичного гиперальдостеронизма обусловлен:

а) ишемией почек вследствие поражения сосудов почек (сужение почечной артерии вследствие атеросклеротического процесса, фибромускулярной гиперплазии, тромбоэмболии почечной артерии с развитием инфаркта почки), а также при гломерулонефритах, «злокачественных формах» артериальной гипертензии, нефроптозе;

б) ренинсекретирующей опухолью или гиперплазией юкстагломерулярного аппарата (синдром Бартера).

При названных причинах вторичного гиперальдостеронизма имеется артериальная гипертензия, увеличение содержания в крови альдостерона и рениновой активности плазмы, возможна гипокалиемия и гипернатриемия на фоне клинической картины основного заболевания.

Ренинсекретирующие опухоли встречаются редко, они характеризуются клинической картиной, очень сходной с первичным гиперальдостеронизмом, и сопровождаются высоким уровнем альдостерона в крови, гипокалиемией. В отличие от первичного гиперальдостеронизма, при ренинсекретирующей опухоли имеется высокая рениновая активность плазмы. Ренинсекретирующая опухоль исходит из юкстагломерулярных клеток.

В диагностике этой опухоли важная роль принадлежит МРТ и КТ почек, используется также катетеризация вен почек и определение концентрации ренина в оттекающей по венам крови.

В почечной вене пораженной почки рениновая активность высокая по сравнению с показателями в крови из почечной вены здоровой почки.

Описаны редкие случаи эктопической гиперпродукции ренина, это возможно при мелкоклеточном раке бронха, иногда в других раковых опухолях. В этом случае уровень ренина в крови из почечных вен нормальный.

Гиперпродукция альдостерона наблюдается при **синдроме Бартера** — гиперплазии юкстагломерулярного аппарата.

Для подтверждения диагноза синдрома Бартера необходимо проводить биопсию почек, что позволит выявить гиперплазию юкстагломерулярного аппарата.

Вторичный гиперальдостеронизм без артериальной гипертензии наиболее часто развивается при нефротическом синдроме, циррозе печени, застойной сердечной недостаточности. Развитие вторичного гиперальдостеронизма при названных видах патологии вызвано уменьшением объема циркулирующей крови (при нефротическом синдроме и ЦП в связи с выраженной гипопротеинемией, низким онкотическим давлением, транссудацией жидкости во внеклеточное пространство), снижением эффективного почечного кровотока, уходом жидкой части крови в ткани и снижением внутрисосудистого объема (при застойной сердечной недостаточности с отеками).

При вторичном гиперальдостеронизме без артериальной гипертензии доминирует клиника основного заболевания, гипокалиемия может быть выражена не резко, если не проводится интенсивная диуретическая терапия.

Лечение вторичного гиперальдостеронизма заключается, прежде всего, в лечении основного заболевания.

Рекомендуется ограничение поваренной соли.

Назначаются антагонисты альдостерона — спиронолактон или эплеренон. При наличии АГ проводится антигипертензивная терапия.

При обнаружении ренинпродуцирующей опухоли проводится хирургическое лечение.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

105 Лечение синдрома гипокортицизма (надпочечниковой недостаточности)

Синдром гипокортицизма (надпочечниковая недостаточность) — эндокринное заболевание, характеризующееся снижением секреции гормонов коры надпочечников вследствие первичного их повреждения или вследствие нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции их функции.

Распространенность синдрома гипокортицизма (надпочечниковой недостаточности) колеблется от 40 до 110 случаев в год на 1 млн. населения (И. А. Иловайская, 2012).

Общепринятой **классификацией надпочечниковой недостаточности** является следующая:

I. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы:
- первичная надпочечниковая недостаточность (обусловлена первичным поражением надпочечников);
- вторичная надпочечниковая недостаточность (обусловлена первичным повреждением гипофиза, снижением секреции адренокортикотропного гормона и отсутствием вследствие этого адекватной стимуляции коры надпочечников);
- третичная надпочечниковая недостаточность (обусловлена первичным поражением гипоталамуса, снижением секреции АКТГ-рилизинг-гормона — кортиколиберина с последующим снижением продукции аденогипофизом АКТГ и отсутствием адекватной стимуляции коры надпочечников).

II. В зависимости от темпов (скорости) развития клинической симптоматики различают:
- острую надпочечниковую недостаточность;
- хроническую надпочечниковую недостаточность.

III. Степени тяжести надпочечниковой недостаточности:
- легкая,
- средняя,
- тяжелая.

В клинической практике вторичную и третичную формы обычно объединяют термином «центральная надпочечниковая недостаточность» (центральный гипокортицизм).

Лечение первичной хронической надпочечниковой недостаточности

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) обусловлена первичным поражением (деструкцией) надпочечников различного генеза.

Этиология хронической надпочечниковой недостаточности

1. Изолированная аутоиммунная деструкция коры надпочечников. В настоящее время эта причина считается наиболее частой и обусловливает развитие 80—85% всех случаев первичной надпочечниковой недостаточности. Существует наследственная предрасположенность к аутоиммунному поражению надпочечников и ассоциация с антигенами системы гистосовместимости HLA D8, DW3, DR3, DR4, A1. Основную патогенетическую роль играют антитела к ключевым ферментам синтеза гормонов коры надпочечников: 21-гидроксилазе (P450 c21), 17-гидроксилазе (P450-c17) и к ферменту отщепления боковой цепи (P450Scc). Обнаружение циркулирующих аутоантител к 21-гидроксилазе (p450 c21) в крови пациентов является критерием (маркером) аутоиммунной природы надпочечниковой недостаточности. Наиболее высокие титры антител в крови выявляются в дебюте заболевания. Аутоиммунный процесс вызывает деструкцию коры надпочечников, причем вначале в патологический процесс вовлекается клубочковая зона коры надпочечников (в ней синтезируются минералокортикоиды альдостерон и дезоксикортикостерон), а затем деструкции подвергается пучковая зона (она вырабатывает глюкокортикоиды кортизол и кортикостерон). Соответственно при первичной надпочечниковой недостаточности вначале угасает секреция альдостерона, а в последующем — и кортизола (гидрокортизона).

2. Аутоиммунное поражение коры надпочечников как проявление аутоиммунных полигландулярных (полиэндокринных) синдромов. Аутоиммунный полигландулярный синдром — это одновременное первичное аутоиммунное поражение двух и более

Таблица 105.1. Характеристика аутоиммунных полиэндокринных синдромов

АПС 1 типа		АПС 2 типа	
Гипопаратиреоз	76–96 %	Надпочечниковая недостаточность	80–100 %
Слизисто-кожный кандидоз	17–100 %	Аутоиммунный тиреоидит	69–97 %
Надпочечниковая недостаточность	72–100 %	Сахарный диабет I типа	35–52 %
Первичный гипогонадизм	26–45 %	Витилиго	5–50 %
Алопеция	30 %	Первичный гипогонадизм	3,5–16 %
Мальабсорбция	23 %	Пернициозная анемия	16 %
Пернициозная анемия	14 %		
Хронический активный гепатит	12 %		
Аутоиммунный тиреоидит/БГ	10 %		
Витилиго	4 %		
Сахарный диабет I типа	2–5 %		

периферических эндокринных желез, приводящее к их недостаточности. При аутоиммунных полиэндокринных синдромах нарушение функции эндокринных желез сочетается с различными нейроэндокринными органоспецифическими заболеваниями аутоиммунной природы.

Различают аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 и 2 типов. Компоненты этих синдромов представлены в табл. 105.1.

Наиболее частым является 2-й тип аутоиммунного полиэндокринного синдрома, чаще наблюдается у женщин. Как видно из табл. 105.1, хроническая надпочечниковая недостаточность является важнейшим доминирующим клиническим проявлением аутоиммунных полиэндокринных синдромов. Самым частым вариантом аутоиммунного полиэндокринного синдрома 2 типа является сочетание аутоиммунной надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного тиреоидита или диффузного токсического зоба, этот вариант получил название синдрома Шмидта. Реже встречается синдром Карпентера — сочетание хронической надпочечниковой недостаточности (первичной) и аутоиммунного сахарного диабета 1 типа.

Аутоиммунный полиэндокринный синдром обычно проявляется в возрасте 20–50 лет, причем у многих пациентов вначале развивается первичная надпочечниковая недостаточность, а затем позже присоединяется другая аутоиммунная эндокринная патология.

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа встречается реже, чем синдром 2 типа, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В настоящее время установлено, что развитие аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа обусловлено мутацией гена AIRE-1 (autoimmune regulator), расположенного на длинном плече 21 хромосомы (21q22.3). Наиболее частым проявлением аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа является классическая триада Уайткера: слизисто-кожный кандидамикоз, гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа впервые проявляется обычно в детском возрасте, причем, как правило, начинается со слизисто-кожного кандидамикоза, чаще в возрасте 2–3 года, а в 10–13 лет развивается надпочечниковая недостаточность. Однако у многих пациентов надпочечниковая недостаточность манифестирует позже и может долго быть единственным проявлением аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа.

При аутоиммунном полиэндокринном синдроме характерна относительно высокая частота обнаружения антител к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450 c17 (17-α-гидроксилазе) и P450Scc (ферменту отщепления боковой цепи). При аутоиммунном полиэндокринном синдроме 2 типа относительно редко определяются антитела к P450 c17 (17-α-гидроксилазе) и P450Scc (ферменту отщепления боковой цепи) и с высокой частотой выявляются антитела к P450 c21 (к ферменту надпочечникового стероидогенеза 21-гидроксилазе).

Указанные антитела вызывают аутоиммунную деструкцию надпочечников при аутоиммунных полиэндокринных синдромах.

3. Адренолейкодистрофия (болезнь Зимерлинга-Кройцфельда) — наследственное, сцепленное с X-хромосомой заболевание с рецессивным типом наследования, при котором поражается белое ве-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

щество головного мозга и коры надпочечников. Генетический дефект при адренолейкодистрофии заключается в делеции гена ALD на длинном плече Х-хромосомы (xq.28), вследствие этого развивается недостаточность фермента лигноцероил-КоА-синтетазы, что в свою очередь нарушает окисление длинноцепочечных жирных кислот (имеющих 24–32 углеродных атома) в пероксисомах. В итоге происходит накопление длинноцепочечных жирных кислот и эфиров холестерина в клетках центральной нервной системы, коре надпочечников и гонадах с последующим нарушением функции этих органов. Наиболее существенно при адренолейкодистрофии поражение белого вещества головного мозга (мозолистого тела, внутренней капсулы, ствола головного мозга), атрофия спинного мозга и развитие хронической надпочечниковой недостаточности.

Адренолейкодистрофия наследуется по рецессивному Х-сцепленному механизму, развивается только у мальчиков и встречается с частотой 1 на 100 000–150 000 мужчин.

Различают несколько клинических форм адренолейкодистрофии:

- *детская церебральная форма* — наиболее тяжело протекающий вариант болезни; в возрасте 2–10 лет развивается клиническая картина первичной надпочечниковой недостаточности и симптоматика тяжелого поражения нервной системы (снижение зрения, слуха, двигательные нарушения, квадриплегия). В последующем симптоматика быстро прогрессирует и через 2–4 года возможно наступление летального исхода;
- *подростковая церебральная форма* и *взрослая церебральная форма* имеют клиническое течение, аналогичное детской церебральной форме, но в отличие от нее развиваются в более позднем возрасте;
- *адреномиелонейропатическая форма* — обычно проявляется в возрасте 30–40 лет (возможно и более раннее развитие); характеризуется тяжелой и быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой (спастический парапарез нижних конечностей, нарушение вибрационной чувствительности, недостаточность сфинктеров), на этом фоне у подавляющего числа пациентов появляется выраженная первичная надпочечниковая недостаточность;
- *первичная хроническая надпочечная недостаточность без клинических признаков неврологических нарушений* (возможно, они выражены совершенно незначительно); эта форма заболевания составляет 10–20% всех случаев адренолейкодистрофии.

Основными методами диагностики адренолейкодистрофии являются: определение содержания в крови длинноцепочечных жирных кислот, МРТ головного и спинного мозга, генетический анализ.

Наиболее актуальный и точный метод диагностики адренолейкодистрофии — генетический анализ.

Актуальным является также обнаружение высокого уровня в крови длинноцепочечных жирных кислот. При адренолейкодистрофии чрезмерное накопление длинноцепочечных жирных кислот происходит уже внутриутробно в тканях плода и биологических жидкостях. Высокий уровень длинноцепочечных жирных кислот обнаруживается в амниотической жидкости.

Важным методом диагностики адренолейкодистрофии является МРТ головного мозга, которая выявляет прогрессирующую демиелинизацию головного мозга. Типичной МРТ-картиной является поражение белого вещества головного мозга с асимметричным распределением очагов поражения, при этом, как правило, в патологический процесс вовлекается мозолистое тело и перивентрикулярное парието-окципитальное белое вещество. Характерна также атрофия спинного мозга.

Нередко при адренолейкодистрофии у мужчин поражаются яички и развивается картина первичного гипогонадизма наряду с поражением головного мозга и первичной надпочечниковой недостаточностью.

В. В. Фадеев (2010) выделяет следующие группы пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью, у которых можно подозревать адренолейкодистрофию в качестве причины первичной надпочечниковой недостаточности:

- молодые мужчины с возрастом манифестации хронической надпочечниковой недостаточности до 30 лет;
- мужчины с хронической надпочечниковой недостаточностью, имеющие неврологические нарушения;
- мужчины с хронической надпочечниковой недостаточностью и первичным гипогонадизмом;
- больные с хронической надпочечниковой недостаточностью, имеющие в семейном анамнезе случаи ранней детской смерти, родственников (мужчин и женщин) с неврологическими заболеваниями и/или первичной хронической надпочечниковой недостаточностью.

4. Туберкулез надпочечников. Первичная надпочечниковая недостаточность туберкулезной этиологии в настоящее время встречается значительно реже, чем это было ранее. Как правило, пора-

жение надпочечников при туберкулезе является следствием гематогенного заноса микобактерий из какого-либо первичного туберкулезного очага (например, при туберкулезе легких, костно-суставной системы или других локализаций). Однако в редких случаях туберкулез надпочечников может быть первичным и единственным проявлением туберкулезного процесса. При надпочечниковой недостаточности туберкулезного генеза отмечается тотальное поражение коркового и мозгового вещества надпочечников.

5. Метастатическое поражение надпочечников наиболее часто наблюдается при раке молочной железы, бронхогенном раке легкого, неходжкинской крупноклеточной лимфоме и других злокачественных заболеваниях.

6. Поражение надпочечников при инфекции ВИЧ. Принято считать, что вирус иммунодефицита человека непосредственно поражает надпочечники не часто. Значительно большее значение в поражении надпочечников имеют инфильтративные процессы с деструкцией в них, обусловленные присоединением цитомегаловирусной инфекции, грибковым сепсисом, саркомой Капоши и другими генерализованными инфекциями.

7. Геморрагический инфаркт надпочечников. Кровоизлияние в надпочечники с последующим их некрозом приводит к развитию острой надпочечниковой недостаточности — синдрому Уотерхауса-Фридериксена. Наиболее частой причиной геморрагического инфаркта надпочечников является менингококковый сепсис, кроме того, сепсис, обусловленный гемофильной палочкой Афанасьева-Пфейффера. Конечно, причиной синдрома Уотерхауса-Фридериксена может быть также сепсис, вызванный другими инфекционными возбудителями.

8. Антифосфолипидный синдром и другие коагулопатии. Подробное описание антифосфолипидного синдрома см. в 4 томе Руководства по лечению внутренних болезней («Лечение ревматических заболеваний»). Здесь лишь отметим, что при антифосфолипидном синдроме возможен двусторонний тромбоз надпочечниковых вен с последующим развитием тяжелого поражения надпочечников и надпочечниковой недостаточности.

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность может развиться при ДВС-синдроме различного генеза и может быть обусловлена тромбозом сосудов надпочечников (в гиперкоагуляционной фазе) или кровоизлиянием в надпочечники (в гипокоагуляционной фазе ДВС-синдрома).

9. Грибковые инфекции. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, обусловленная грибковым поражением надпочечников, бывает очень редко. Описано развитие тяжелой надпочечниковой недостаточности при таких системных микозах, как кандидамикоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, бластомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз.

В странах Латинской Америки распространен системный микоз паракокцидиомикоз, который характеризуется поражением легких с развитием в них гранулем, микроабсцессов, участками казеоза, лимфаденопатией, поражением слизистой оболочки полости рта, поражением надпочечников с развитием первичной надпочечниковой недостаточности.

Следует учесть, что системные микозы могут быть проявлением оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Редкими причинами являются:

10. Двусторонняя адреналэктомия, амилоидоз, гемохроматоз с поражением надкочечников.

11. Врожденная гипоплазия надпочечников. Редкая X-сцепленная наследственная патология, характеризующаяся первичной надпочечниковой недостаточностью и гипогонадотропным гипогонадизмом у мальчиков. В основе заболевания лежит дефект гена DAX-1 (dosage-sensitive sex-reversal, adrenal hypoplasia congenital, X-chromosome). У большинства мальчиков с дефектом этого гена клиническая картина тяжелой первичной надпочечниковой недостаточности развивается уже в периоде новорожденности, в редких случаях значительно позже, даже во взрослом возрасте. Степень гипогонадизма бывает различная, обычно при рождении выявляется крипторхизм, в дальнейшем не наступает нормальный пубертатный период, и выявляются симптомы гипогонадизма. В очень редких случаях отмечается спонтанное почти нормальное половое развитие, но в последующем все-таки развивается гипогонадизм.

Чрезвычайно редко наблюдается врожденная гипоплазия надпочечников, обусловленная дефектом фактора SF-1 (steroidogenic factor-1). Ген фактора SF-1 локализован на длинном плече 9-й хромосомы. SF-1 фактор регулирует эмбриональное развитие коры надпочечников, гонад и вентромедиального ядра гипоталамуса. При дефиците SF-1 фактора развивается надпочечниковая недостаточность, ложный мужской гермафродитизм и гипогонадизм.

12. Изолированная глюкокортикоидная недостаточность в результате резистентности к АКТГ. Резистентность к АКТГ проявляется изолированной глюкокортикоидной недостаточностью. Синтез минералокортикоидов в клубочковой зоне коры надпочечников в очень малой степени регулиру-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ется АКТГ, и поэтому у пациентов с резистентностью к АКТГ нет проявлений минералокортикоидной недостаточности.

Заподозрить врожденную изолированную глюкокортикоидную недостаточность вследствие резистентности к АКТГ можно на основании:

- клинической картины недостаточности надпочечников;
- нормального содержания в крови калия, натрия, активности ренина;
- высокого уровня в крови АКТГ.

Известны 3 варианта изолированной глюкокортикоидной недостаточности вследствие резистентности к АКТГ:

- семейная глюкокортикоидная недостаточность I типа;
- семейная глюкокортикоидная недостаточность II типа;
- синдром Алгроува.

Семейная глюкокортикоидная недостаточность I типа обусловлена дефектом гена рецептора к АКТГ, расположенного на коротком плече 18-й хромосомы (18p11), при семейной глюкокортикоидной недостаточности 2 типа этого генетического дефекта не выявлено.

Семейная изолированная глюкокортикоидная недостаточность вследствие резистентности к АКТГ характеризуется уже в периоде новорожденности или в раннем детстве прогрессирующей надпочечниковой недостаточностью, гиперпигментацией, гипогликемиями.

Синдром Алгроува — редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое проявляется изолированной первичной глюкокортикоидной недостаточностью, синдромом «сухого глаза», ахалазией кардии, неврологическими нарушениями (автономная нейропатия, периферическая нейропатия, атаксия, синдром паркинсонизма, задержка психического развития, атрофия зрительного нерва). Неврологические нарушения наблюдаются у 30% пациентов.

Причиной развития синдрома Алгроува считают мутации гена ALADIN на коротком плече 12-й хромосомы (12q13). Однако резистентность к АКТГ при синдроме Алгроува не связана с мутациями в гене АКТГ-рецептора, механизм развития резистентности к АКТГ при этом синдроме пока неясен.

Клинические проявления первичной надпочечниковой недостаточности

Основными клиническими проявлениями хронической первичной надпочечниковой недостаточности являются гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (она обусловлена гиперсекрецией предшественника АКТГ проопиомеланокортина, из которого далее образуется не только АКТГ, но и в избытке меланоформный гормон, обусловливающий гиперпигментацию); снижение массы тела; выраженная общая слабость и астенизация (нередко сопровождается депрессией); артериальная гипотензия (у пациентов с предшествовавшей гипертензией АД может снизиться до нормальных цифр); плохой аппетит, иногда тошнота (появление болей в животе, особенно выраженных, рвоты, поносов может указывать на тяжелое течение надпочечниковой недостаточности и быть предвестником надпочечникового криза); пристрастие к соленой пище; симптомы гипогликемии.

Следует отметить, что очень редко (приблизительно в 5% случаев) пигментация кожи может отсутствовать при первичной надпочечниковой недостаточности. Важно помнить, что в процессе лечения надпочечниковой недостаточности глюкокортикоидами пигментация кожи значительно уменьшается, кожа светлеет уже через 7—10 дней от начала лечения.

Появление витилиго на фоне пигментации кожи свидетельствует об аутоиммунном генезе первичной хронической надпочечниковой недостаточности.

Основы диагностики первичной надпочечниковой недостаточности

Своевременная диагностика первичной надпочечниковой недостаточности является залогом своевременного адекватного лечения этого заболевания и хорошего качества жизни пациентов.

При надпочечниковой недостаточности имеются определенные **изменения биохимического и общего анализа крови**, позволяющие предположить (с учетом клинической картины) гипокортицизм:

- гипонатриемия (уровень натрия в крови < 135 ммоль/л), гиперкалиемия (содержание калия в крови > 5 ммоль/л); уровень глюкозы в крови натощак $< 2,78$ ммоль/л — гипогликемия;
- общий анализ крови: нормо- или гипохромная анемия, лейкопения, относительный лимфоцитоз, эозинофилия.

Гормональные исследования

Наибольшее диагностическое значение имеют гормональные исследования:

Определение содержания кортизола в утреннее время (обычно в 8–00)

Как известно, существует суточный ритм секреции кортизола, наибольшее его количество секретируется и поступает в кровь в 6–8 часов утра, наименьшее — в 21–22 часа.

Для надпочечниковой недостаточности характерно значительное снижение уровня кортизола в крови. При оценке кортизолемии всегда необходимо учитывать метод определения кортизола в крови и референсные величины (значения) метода.

Уровень кортизола в сыворотке крови у здорового человека в 8–00 составляет при использовании радиоиммунного метода определения 250–350 нмоль/л (91–272 нг/мл); при определении иммунохемилюминисцентным методом 150–690 нмоль/л (55–250 нг/мл) (С. Б. Шустов, 2009).

Утренний уровень кортизола менее 80 нмоль/л при соответствующих клинических данных обычно (в подавляющем большинстве случаев) свидетельствует о надпочечниковой недостаточности (В. В. Фадеев, 2011), а величина более 500 нмоль/л исключает надпочечниковую недостаточность.

Определение суточной экскреции с мочой

Показатель оценивает интегральную суточную секрецию кортизола.

В норме суточная экскреция кортизола с мочой составляет 100–379 нмоль/сут (иммунохемилюминесцентный метод) или 60–413 нмоль/сут (хемилюминесцентный метод).

При хронической надпочечниковой недостаточности суточная экскреция кортизола с мочой низкая.

Определение в крови адренокортикотропного гормона

Содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови обычно определяется утром натощак в 8–00 и составляет 10–60 пг/мл (радиоиммунный анализ, Национальное руководство «Эндокринология», Москва, издание 2012 г.). При первичной надпочечниковой недостаточности уровень АКТГ в крови высокий.

Существует суточный ритм секреции аденогипофизом АКТГ, наибольшая секреция отмечается утром, наименьшая — вечером в 22–23 часа (в это время содержание АКТГ в крови не превышает 30 пг/мл). С целью диагностики первичной надпочечниковой недостаточности определять суточный ритм секреции АКТГ нецелесообразно, так как уровень его в крови остается высоким постоянно.

Тест с 1–24АКТГ (синактеном)

1–24АКТГ выпускается в виде препарата синактен (первые 24 аминокислоты молекулы АКТГ, состоящей из 39 аминокислот). Тест с синактеном основан на способности препарата синактен стимулировать глюкокортикоидную функцию надпочечников и повышать содержание кортизола в крови, применяется в случае нечеткости клинической картины и сомнения в диагнозе первичной хронической надпочечной недостаточности.

Проба с синактеном выполняется следующим образом. Синактен в дозе 250 мкг (25 ЕД) вводится внутривенно струйно в 5 мл изотонического раствора в течение 2 мин. Кровь на содержание кортизола берут непосредственно перед введением, а также через 30 и 60 минут после введения синактена. Обычно тест выполняют утром. С. Б. Шустов (2009) указывает, что у 37% здоровых людей максимум секреции кортизола наблюдается через 30 минут после введения синактена, у 63% — через 60 минут. Для оценки пробы используют наивысший показатель. В норме содержание кортизола во время пробы повышается до 500–550 нмоль/л и более, но не менее чем на 195 нмоль/л.

Уровень кортизола в крови после введения синактена менее 500 нмоль/л подтверждает диагноз первичной надпочечниковой недостаточности, величина более 500 нмоль/л исключает этот диагноз.

При отсутствии синактена короткого действия для внутривенного введения можно провести тест с внутримышечным введением синактена-депо (продленного действия) следующим образом.

В 8–9 часов утра 1-го дня у пациента берут кровь из вены для определения в ней кортизола, в 22 часа внутримышечно вводят 250 мг синактена-депо, на 2-й день в 8 часов утра снова исследуют кортизол в крови из вены, и если его уровень превышает 500 нмоль/л, первичная надпочечниковая недостаточность исключается, при величине меньше 500 нмоль/л она констатируется.

В диагностике надпочечниковой недостаточности используются также **инструментальные методы.**

Рентгенологический метод (обзорная рентгенография брюшной полости, пневмоперитонеум) иногда выявляет кальцификаты в надпочечниках, что подтверждает туберкулезную этиологию надпочечниковой недостаточности. Об этом свиде-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

тельствуют также и рентгенологические признаки имеющегося или перенесенного ранее туберкулеза легких.

Компьютерная томография надпочечников позволяет сделать заключение о размерах надпочечников (у большинства пациентов они уменьшены в размерах), а также диагностировать наличие опухоли, участков кальцификации. При впервые выявленном гипокортицизме туберкулезного генеза надпочечники могут быть увеличены в размерах, на более поздних стадиях заболевания они уменьшаются.

Магнитно-резонансная томография надпочечников также позволяет определить размеры надпочечников, изменения их структуры, наличие опухолевых поражений.

Информативность *УЗ-метода* в диагностике надпочечниковой недостаточности сравнительно невелика. Иногда удается увидеть уменьшение надпочечников в размерах, опухолевидные образования, кальцинаты.

Лечебная программа

Лечебная программа при первичной хронической надпочечниковой недостаточности включает следующие основные направления:

1. Режим.
2. Рациональное питание.
3. Этиотропная терапия.
4. Заместительная терапия хронического гипокортицизма минерало- и глюкокортикоидами.
5. Дополнительные методы лечения (симптоматическая терапия).
6. Профилактика обострений хронической надпочечниковой недостаточности.

Режим пациента с первичным хроническим гипокортицизмом

Пациентам с хронической надпочечниковой недостаточностью необходим охранительный режим. Они должны быть окружены вниманием, заботой близких, друзей, сослуживцев. Пациенты должны соблюдать рациональный режим труда и отдыха, избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций, физического и эмоционального перенапряжения.

Соблюдение указанных мероприятий позволит пациенту предупредить обострение хронической надпочечниковой недостаточности. Необходимо также избегать контактов с пациентами, страдающими острыми респираторными вирусными инфекциями.

Рациональное питание

Питание пациентов с первичным гипокортицизмом должно быть сбалансированным по основным ингредиентам с учетом особенностей заболевания и высококалорийным, так как пациенты обычно имеют низкую массу тела. Общий калораж суточного рациона должен быть на 20–25% выше обычного для данного возраста, пола и профессии. Содержание белка в рационе должно составлять 1,5–2 г/кг/сут (пациентам рекомендуется употребление мяса, рыбы, творога, сыра, молочнокислых продуктов). Необходимо употреблять в течение суток достаточное количество углеводов, в том числе легкоусвояемых (иногда их количество даже увеличивают). Эта рекомендация оправдана в связи с большой предрасположенностью пациентов к гипогликемии. Однако углеводистую пищу следует употреблять дробно в течение суток, что будет предупреждать чрезвычайно высокий выброс инсулина и возможность развития гипогликемии на фоне сниженной секреции контринсулярного гормона кортизола.

Пациенты нуждаются в увеличении употребления поваренной соли (до 10–15 г в сутки). Одновременно ограничивается употребление в пищу продуктов, богатых калием (чернослив, изюм, курага, абрикосы, апельсины, мандарины, печеный картофель и др.). Целесообразно дать рекомендации избегать употребления потенциально токсичных пищевых продуктов (грибы, консервы), которые могут приводить к развитию гастроэнтерита с диареей, рвотой, обезвоживанием, что усугубляет течение хронической недостаточности надпочечников.

Этиотропная терапия

Этиологическое лечение первичной хронической недостаточности, как правило, малоперспективно, так как появление клинической картины выраженного гипокортицизма свидетельствует практически о тотальной двусторонней деструкции надпочечников. Однако при подозрении на туберкулезную этиологию заболевания проводится противотуберкулезное лечение под наблюдением фтизиатра с учетом показателей активности туберкулезного процесса.

Если надпочечниковая недостаточность обусловлена применением ингибиторов стероидогенеза в надпочечниках (например, при лечении синдрома гиперкортицизма — см. соответствующую главу), рекомендуется дозы этих препаратов уменьшить, а при возможности полностью отменить.

Таблица 105.2. Препараты кортикостероидов

Препарат	Стандартная таблетированная форма (мг) (Эквивалентная доза по ГК активности)	Сравнительная активность			Фармакокинетика	
		Глюкокортикоидная	Минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая	T 1/2 в плазме (часы)	T 1/2 биоэффекта (часы)
Гидрокортизон	20	1	1	+	0,5–1,5	8–12
Кортизон	25	0,8	1	+	0,67–2	8–12
Преднизолон	5	4	0,5	+	2–4	18–36
Метилпреднизолон	4	5	0,1	+	2–4	18–36
Триамцинолон	4	5	0,05	++	3,5	24–48
Дексаметазон	0,5	30	0,05	+++	5	36–54
Кортинефф	0,1	15	150	-	3,5	18–36

Если надпочечниковая недостаточность обусловлена системными микозами, то своевременная и рациональная антимикозная терапия может способствовать улучшению течения гипокортицизма и уменьшению потребности в глюко- и минералокортикоидах. Рациональная терапия сепсиса уменьшает явления транзиторной надпочечниковой недостаточности.

Заместительная терапия хронической надпочечниковой недостаточности

Заместительная терапия хронического гипокортицизма глюко- и минералокортикоидными препаратами является основным жизненно необходимым методом лечения.

У здорового человека надпочечники секретируют кортизола около 20—30 мг в сутки, альдостерона — около 100—150 мкг в сутки, дегидроэпиандростерона — 20—25 мг в сутки. Основные принципы заместительной терапии первичной хронической надпочечниковой недостаточности:

- заместительная терапия глюко- и минералокортикоидными препаратами является жизненно необходимой, проводится ежедневно, пожизненно и никогда не должна отменяться;
- дозы препаратов для заместительной терапии должны быть подобраны таким образом, чтобы обеспечить полную компенсацию надпочечниковой недостаточности, хорошее качество жизни, при этом не должно быть симптомов передозировки препаратов;
- суточная доза кортикостероидных препаратов зависит от степени тяжести синдрома гипокортицизма, условий жизни и работы пациента, в начале лечения дозы препаратов, естественно, выше, после достижения компенсации дозы препаратов постепенно снижают до достижения оптимальной поддерживающей дозы, сохраняющей состояние компенсации;
- приступая к лечению пациента с синдромом первичного гипокортицизма, целесообразно учитывать, что физиологическая потребность в экзогенных глюкокортикоидах составляет от 15 до 25 мг в сутки;
- суточную дозу глюкокортикостероидов распределяют в течение дня с учетом суточного ритма секреции кортизола надпочечниками: 2/3 суточной дозы обычно назначают утром, 1/3 — во второй половине дня;
- в ходе лечения препаратами кортикостероидов необходимо следить за возможным развитием побочных эффектов (обычно это бывает в случае их передозировки);
- в период развития у пациентов интеркуррентных инфекционно-воспалительных заболеваний, острых респираторных вирусных инфекций, стрессовых ситуаций необходимо увеличивать дозу глюкокортикостероидов в 2 (иногда 3) раза.

В табл. 105.2 представлены основные препараты кортикостероидов для заместительной терапии гипокортицизма (В. В. Фадеев, 2011).

Заместительная терапия хронической надпочечниковой недостаточности предполагает обязательное комбинированное назначение препаратов с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью. Наиболее актуальными и оптимальными препаратами для заместительной терапии гипокортицизма являются:

Гидрокортизон (кортизол), формы выпуска:

- *Гидрокортизон* — суспензия для инъекций 125 мл ацетата/ампула 5 мл и 250 мг/флакон 10 мл;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- *Кортеф* — таблетки 5, 10 и 20 мг;
- *Солу-Кортеф* — порошок для инъекций 100 мг сукцината/флакон;
- *Сопολькорт Н* — раствор для инъекций 25 мг гемисукцината/ампула 1 мл, раствор для инъекций 100 и 500 мг гемисукцината/ампула 2 мл.

Гидрокортизон (кортизол) — синтетический аналог основного естественного глюкокортикоида, оказывает противовоспалительное и умеренное минералокортикоидное действие. Является препаратом выбора для заместительной гормональной терапии.

Гидрокортизон применяют внутрь и парентерально. После приема внутрь концентрация в крови достигает максимума в течение 1 ч. Суспензия для внутримышечного введения (ацетат) всасывается в течение 24—48 ч. Сукцинат и гемисукцинат (раствор для инъекций) при внутривенном применении начинает действовать через 1 ч.

Кортизон (кортизона ацетат) — выпускается в таблетках по 25 мг, получен синтетическим путем. Является пролекарством, подвергается биотрансформации в печени с образованием активного глюкокортикоида гидрокортизона.

Кортинефф (флудрокортизон) — выпускается в таблетках по 0,1 мг (Polfa). Является синтетическим кортикостероидом (9α-фторкортизол) с выраженными минералокортикоидными свойствами (самая высокая минералокортикоидная активность).

Препараты гидрокортизона и кортизона являются препаратами выбора для заместительной терапии гипокортицизма, потому что они наиболее физиологичны и обладают одновременно глюко- и минералокортикоидным эффектами. При отсутствии указанных препаратов возможно применение преднизолона, который занимает второе место по минералокортикоидной активности после гидрокортизона и кортизона. Остальные кортикостероиды (особенно триамцинолон, дексаметазон) практически почти не применяются для перманентной заместительной терапии гипокортицизма в связи с незначительным минералокортикоидным эффектом и неспособностью оказать существенное положительное корригирующее влияние при выраженных электролитных нарушениях. Кроме того, высокая глюкокортикоидная активность дексаметазона создает предпосылки для быстрого появления признаков передозировки при применении высоких доз препарата.

В национальном руководстве «Эндокринология» (Москва, издание 2012 г.) приводятся следующие **примерные схемы лечения хронической надпочечниковой недостаточности**:

- гидрокортизон 10 мг внутрь после завтрака; 5 мг в 16—18 часов + кортинефф 0,1 мг 1/2 таблетки утром;
- гидрокортизон 10 мг внутрь после завтрака, 5 мг после обеда, 5 мг после ужина + кортинефф 0,1 мг 1 таблетка утром;
- гидрокортизон 15—20 мг после завтрака, 5—10 мг в 16—18 часов + кортинефф 0,1 мг 1/2 таблетки утром;
- преднизолон 5—7,5 мг после завтрака, гидрокортизон 10 мг после обеда, 5 мг после ужина + кортинефф 0,1 мг 1 таблетка утром.

В. В. Фадеев выделяет следующие **схемы заместительной терапии кортикостероидами первичной хронической надпочечниковой недостаточности**:

1. С использованием *препаратов короткого действия*:

 А. Двухразовый режим: гидрокортизон — 20 мг утром и 10 мг после обеда (или кортизон-ацетат 25 мг и 12,5 мг соответственно).

 Б. Трехразовый режим: гидрокортизон — утром 15—20 мг, после обеда 5—10 мг, вечером 5 мг (или кортизон-ацетат 25 мг, 12,5 мг, 5,25 мг соответственно).

2. С использованием *препаратов средней продолжительности действия*:

 Преднизолон — 5 мг утром и 2,5 мг после обеда.

 Обязательным компонентом всех приведенных схем заместительной терапии является кортинефф в дозе 0,05—0,1 мг (максимально 0,2 мг).

 Оценивать эффективность заместительной терапии надпочечниковой недостаточности можно на основании следующих критериев.

Критерии адекватности глюкокортикоидного компонента заместительной терапии:

- положительная клиническая динамика: минимальные жалобы на общую слабость, недомогание, низкую работоспособность (эти жалобы могут даже исчезнуть);
- отсутствие гиперпигментации кожи, постепенное уменьшение пигментации, иногда даже практически ее исчезновение («отбеливание» пациентов);
- нормализация массы тела;
- нормализация аппетита, отсутствие жалоб на постоянное чувство голода и гипогликемических эпизодов;
- нормальное артериальное давление;
- отсутствие признаков передозировки кортикостероидов (отсутствие ожирения, кушингоидного синдрома, артериальной гипертензии, остеопении).

Критерии адекватности минералокортикоидного компонента заместительной терапии:

- уменьшение или даже исчезновение выраженного пристрастия к соленому;
- нормальное артериальное давление;
- нормализация содержания в крови уровня натрия, хлоридов, калия;
- снижение повышенного уровня активности ренина плазмы до нормы или до умеренно повышенного уровня;
- отсутствие признаков передозировки кортинеффа (отсутствие отечности, задержки жидкости, артериальной гипертензии).

В указанных схемах заместительной терапии дозы препаратов являются ориентировочными. Разумеется, подбор дозы производится индивидуально. После достижения компенсации гипокортицизма можно попытаться постепенно дозы препаратов снижать (например, уменьшать дозу гидрокортизона на 5 мг 1 раз в неделю или преднизолона на 2,5 мг 1 раз в неделю) до достижения той минимальной дозы, которая будет позволять сохранять состояние эукортицизма. Снижение доз производится под контролем общего состояния пациента, выраженности симптомов гипокортицизма, уровня артериального давления. Если на достигнутой дозе препаратов кортикостероидов, которая принята за поддерживающую, снова появляются легкие симптомы гипокортицизма (прежде всего слабость, артериальная гипотензия), дозу следует снова повысить.

При выраженной декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности или невозможности принимать препараты внутрь (например, рвота, бессознательное состояние) глюкокортикоиды вводятся парентерально (гидрокортизон гемисукцинат 50—100 мг 3—4 раза в сутки, при его отсутствии преднизолон 30—60—90 мг 3—4 раза в сутки) до улучшения состояния, после чего постепенно переводят пациента на лечение глюкокортикоидами внутрь.

У пациента с хронической надпочечниковой недостаточностью обычно имеет место разной степени выраженности андрогенная недостаточность. Для ее коррекции в национальном руководстве России «Эндокринология» (Москва, 2012) рекомендуется прием дегидроэпиандростерона сульфата 50 мг/сут. Однако следует отметить, что эта рекомендация не является общепринятой.

Дополнительные методы лечения (симптоматическая терапия)

Как правило, оптимальная заместительная терапия кортикостероидами устраняет клинические проявления гипокортицизма и обеспечивает хорошее качество жизни у большинства пациентов. Однако иногда может сохраняться дефицит массы тела (конечно, значительно менее выраженный по сравнению с периодом до начала заместительной терапии), снижение мышечной силы. В этой ситуации возможно применение анаболических препаратов преимущественно у мужчин, но и у женщин также при наличии вышеназванных показаний.

Анаболические препараты близки по строению к андрогенам, но обладают преимущественно анаболическим действием без выраженного андрогенного эффекта.

Главным свойством анаболических стероидов является способность стимулировать синтез белка в организме и снижать выведение азота. Отмечается также задержка в организме необходимых для синтеза белка калия, серы и фосфора, уменьшение отложения жира. Кроме того, анаболические стероиды способствуют отложению кальция в костях, стимулируют эритропоэз (за счет повышения синтеза эритропоэтина). В больших дозах по механизму обратной связи подавляют функции клеток Лейдига и снижают выработку половых гормонов за счет угнетения выработки гипофизом фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Клиническое действие анаболических стероидов проявляется усилением аппетита, повышением работоспособности, увеличением массы тела. Для усиления эффекта одновременно с анаболическими стероидами больные должны получать достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минералов.

Обычно применяют следующие анаболические препараты:

- **Метандиенон**
 Метандростенолон. Таблетки 5 мг.
 Дозировка и применение
 Внутрь: Назначают взрослым 10—20 мг/сутки (максимально — 50 мг/сутки), поддерживающая доза — 5—10 мг/сутки. Курс лечения — 4 недели, можно повторить лечение через 6—8 недель.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- **Нандролон**

 Дека-Дураболин. Масляный раствор для инъекций: ампула 25 и 50 мг нандролона деканоата/мл.

 Ретаболил. Масляный раствор для инъекций: ампула 50 мг нандролона деканоата/мл.

 Феноболин. 1% масляный раствор для инъекций нандролона фенпропионата: ампула 1 мл.

 Дозировка и применение

 Вводят глубоко в мышцу. Для стимуляции анаболических процессов доза составляет: у мужчин — по 50–200 мг 1 раз в 1–4 недели, у женщин — по 50–100 мг 1 раз в 1–4 недели.

В национальном руководстве России «Эндокринология» (2012) рекомендуется применять анаболические препараты следующим образом: курсами 2–3 раза в год; нандролон, содержащий 50 мг нандронола деканоата в 1 мл, вводят глубоко внутримышечно 25–100 мг каждые 3–4 недели в течение 3 месяцев через 3 месяца, у женщин — во вторую фазу менструального цикла.

В ходе лечения могут возникать побочные эффекты. Наиболее значимые — явления андрогенизации (у женщин) и симптомы холестатического поражения печени.

Противопоказаниями к лечению анаболическими стероидами являются рак предстательной железы, рак молочной железы, острый и хронический простатит, заболевания печени.

При наличии у мужчин клинических проявлений андрогенного дефицита (эректильная дисфункция, низкий уровень тестостерона в крови, снижение полового влечения) целесообразно применение андрогенов (препараты и методику лечения см. в главе «Лечение гипогонадизма у мужчин»).

При сохранении жалоб на выраженную общую слабость, несмотря на оптимально подобранные дозы глюкокортикостероидов и нормальное артериальное давление, можно рекомендовать прием препаратов женьшеня, элеутерококка (под контролем АД).

Профилактика обострений хронической надпочечниковой недостаточности

С целью профилактики обострений хронического гипокортицизма необходимо придерживаться следующих мероприятий:

- проводить постоянную ежедневную оптимальную заместительную терапию;
- соблюдать рациональный режим труда и отдыха;
- избегать психоэмоциональных стрессовых ситуаций;
- своевременно повышать дозу принимаемого кортикостероидного препарата во время присоединения инфекционного воспалительного процесса (ангины, пневмонии, гриппа и др.);
- постоянно наблюдаться у врача-эндокринолога;
- не курить, не употреблять алкоголь;
- если пациент работает, необходимо перевести его на легкую работу, не связанную с ночными сменами, командировками, тяжелым физическим трудом.

Ведение пациента с надпочечниковой недостаточностью при проведении хирургической операции

При больших оперативных вмешательствах в условиях общего обезболивания следует применять гидрокортизон парентерально. При плановых операциях вводят внутримышечно 50–100 мг накануне операции вечером и в день операции утром. Во время операции внутривенно вводят 150–200 мг гидрокортизона гемисукцината (иногда даже до 300 мг в зависимости от сложности, объема, продолжительности операции) и далее по 50–100 мг каждые 6 часов в первые сутки после операции.

В последующем по мере стабилизации состояния пациента больной переходит на прием таблетированных кортикостероидных препаратов внутрь, обычно в тех дозах, которые он принимал до операции (однако иногда возникает потребность в некотором увеличении дозы на несколько дней). Вместе с тем следует учесть, что передозировка глюкокортикостероидов ухудшает заживление операционной раны.

Удобная конкретная схема ведения пациента с хронической надпочечниковой недостаточностью при хирургических вмешательствах приведена Я. В. Благосклонной, Е. В. Шляхто, А. Бабенко (2012) — см. табл. 105.3.

Особенности ведения беременных женщин с хронической надпочечниковой недотаточностью

Во время беременности у пациентки с надпочечниковой недостаточностью возможно развитие надпочечникового криза. Наиболее опасными в этом отношении являются 3 периода: ранние сроки беременности; роды; послеродовый период (особенно 1-е сутки после родов).

Таблица 105.3. Лечебная тактика при хирургических вмешательствах у больных хронической недостаточностью коры надпочечников

Препарат	День	Способ введения	Доза
Гидрокортизон-фосфат или гемисукцинат	В день операции в 7 ч	В/в (болюс)	100 мг
	Во время операции и в течение дня после	В/в капельно	10 мг/ч
	2-й день	В/в капельно	5–7,5 мг/ч
	3-й день	В/м	
	4-й день	В/м Перорально	50 мг в 7 ч 20 мг в 17 ч
	5-й день	Перорально	40 мг в 7 ч 20 мг в 17 ч
	6-й день	Перорально	20 мг в 7 ч 20 мг в 17 ч
	С 7-го дня переходят на обычную терапии, в среднем 20 мг в 7–8 ч и 10–15 мг в 17–18 ч		
С 4–5-го дня добавляется флюдрокортизон в дозе 0,05–0,1 мг один раз в день, утром			

Надпочечники плода начинают секретировать кортикостероиды с 26—27 недели внутриутробного развития. С 28—30 недели беременности наступает клиническое улучшение состояния беременной благодаря секреции кортизола и альдостерона надпочечниками плода и плацентой (глюкокортикоиды проникают через плаценту). Однако пациентка не должна прекращать прием заместительной кортикостероидной терапии.

Возможное ухудшение состояния пациентки в послеродовом периоде может быть обусловлено отсутствием в этом периоде плаценты, уже состоявшимся рождением плода и отсутствием, таким образом, дополнительных источников поступления кортикостероидов в кровь пациентки.

Необходимо также отметить, что у беременных женщин с надпочечниковой недостаточностью характерно развитие гестоза с ранних сроков беременности, что может привести к ухудшению течения надпочечниковой недостаточности, нарушениям электролитного баланса, потере жидкости, гипохлоремии. Возможен также тяжелый гестоз в III триместре беременности.

Особенности ведения беременности при хронической надпочечниковой недостаточности заключаются в следующем:

- необходимо тщательно контролировать массу тела, содержание электролитов и глюкозы в крови, артериальное давление и состояние сердечно-сосудистой системы;
- следует особенно тщательно контролировать состояние фетоплацентарного комплекса, своевременно осуществлять профилактику, диагностику и лечение фетоплацентарной недостаточности;
- целесообразно госпитализировать беременных в стационар в I-м триместре, в 28 недель и за 3 недели до родов;
- во время беременности необходимо продолжать заместительную терапию надпочечниковой недостаточности обычно в том объеме, в котором пациентка получала ее до беременности, однако после 3-го месяца беременности может понадобиться увеличение объема терапии;
- при нарастающих явлениях надпочечниковой недостаточности, не поддающихся коррекции, может понадобиться досрочное родоразрешение.

Особенности проведения заместительной глюкокортикостероидной терапии в родах у пациенток с хронической надпочечниковой недостаточностью:

- роды целесообразно вести через естественные родовые пути;
- вводят внутримышечно 50—100 мг гидрокортизона ацетата и внутривенно гидрокортизон водорастворимый (гидрокортизона гемисукцинат, солумедрол) по 100 мг каждые 6 часов на протяжении родов;
- во время родов и в послеродовом периоде следует часто контролировать артериальное давление и уровень гликемии; при снижении гликемии немедленно устранять ее внутривенным введением раствора глюкозы.

Естественное вскармливание младенца не противопоказано.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Особенности заместительной терапии гипокортицизма при аутоиммунных полиэндокринных синдромах

При сочетании гипотиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности лечение левотироксином в полной дозе следует назначать только после полной компенсации гипокортицизма, в противном случае на фоне полной дозы левотироксина возможно усугубление надпочечниковой недостаточности.

Следует отметить, что при наличии изолированного гипотиреоза секреция и клиренс кортизола снижены. Потому при лечении хронической надпочечниковой недостаточности у пациентов, имеющих дополнительно первичный гипотиреоз, даже обычные дозы глюкокортикостероидов могут привести к симптомам передозировки и кушингоидизму.

При сочетании гипопаратиреоза и хронической надпочечниковой недостаточности необходимо учитывать, что глюкокортикостероиды тормозят всасывание кальция в кишечнике и дефицит кортизола создает опасность передозировки кальция под влиянием витамина D, если гипокортицизм не будет полностью компенсирован неадекватной дозой кортикостероидов. Наряду с этим необходимо помнить, что чрезмерные дозы глюкокортикостероидов могут спровоцировать развитие выраженной гипокальциемии у пациентов с сочетанием гипопаратиреоза и хронического гипокортицизма.

Возможно сочетание диффузного токсического зоба и истинной первичной надпочечниковой недостаточности. В этом случае, в отличие от тирогенного гипокортицизма, характерно отсутствие адекватного повышения содержания кортизола в крови в стандартном тесте с синактеном короткого действия (1–24АКТГ). При сочетании диффузного токсического зоба и истинной первичной надпочечниковой недостаточности особенно актуально активное лечение тиреотоксикоза на фоне заместительной терапии гипокортицизма. Оперативное лечение токсического зоба при одновременном наличии гипокортицизма нежелательно, поэтому методом радикального лечения токсического зоба может быть радиойодтерапия.

Лечение центральной (гипоталамо-гипофизарной) надпочечниковой недостаточности

Центральная надпочечниковая недостаточность включает вторичную надпочечниковую недостаточность, развивающуюся в результате дефицита АКТГ, и третичную, обусловленную дефицитом кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг-гормона), который вырабатывается в гипоталамусе.

Наиболее частыми причинами центрального гипокортицизма являются:

- опухоли головного мозга, в том числе гипоталамо-гипофизарной зоны;
- перенесенные ранее операции на головном мозге, в том числе гипоталамо-гипофизарной зоны;
- тяжелые травматические повреждения головного мозга;
- аутоиммунный гипофизит (аутоиммунный воспалительный процесс в области гипофиза приводит к нарушению секреции АКТГ и других тропных гормонов гипофиза):
- проводившаяся ранее лучевая терапия по поводу опухолей головного мозга;
- массивные кровотечения (обычно у женщин во время родов или в послеродовом периоде), что вызывает тяжелую ишемию гипофиза и развитие в последующем послеродового гипопитуитаризма с выпадением тотальной или избирательной секреции тропных гормонов (в том числе АКТГ);
- тромбоз кавернозного синуса с нарушением функции гипофиза;
- инфильтративные поражения гипофиза (иногда и гипоталамуса) при гемохроматозе, саркоидозе, гистиоцитозе X;
- инфекционно-воспалительное поражение гипоталамо-гипофизарной зоны при туберкулезе, сифилисе, менингите и др.;
- длительное применение, особенно в больших дозах, глюкокортикостероидных препаратов при различных заболеваниях внутренних органов (системных заболеваниях соединительной ткани, системных заболеваниях крови — гемобластозах, хроническом гломерулонефрите и др.). В этой ситуации по принципу обратной связи угнетается продукция АКТГ с последующей атрофией коры надпочечников.

Основными патофизиологическими особенностями центрального гипокортицизма являются:

- низкое содержание в крови АКТГ (при полном разрушении аденогипофиза возможно полное его отсутствие);
- дефицит АКТГ приводит к недостаточности кортизола и андрогенов, но практически не затрагивает (не нарушает) независимую (или малозависимую) от АКТГ секрецию клубочковой зоной коры надпочечников альдостерона. Как известно, секреция альдостерона регулируется системой ренин-ангиотензин-натрий-калий.

Клиническая симптоматика центрального гипокортицизма в основном соответствует клиническим проявлениям первичной недостаточности коры надпочечников. Однако имеются следующие отличительные особенности:

- реже встречаются или менее выражены такие симптомы, как диспепсические расстройства, пристрастие к соленой пище, артериальная гипотензия;
- реже наблюдаются гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия;
- никогда не развивается пигментация кожи и слизистых оболочек, что объясняется отсутствием увеличения секреции проопиомеланокортина и меланоцитостимулирующего гормона в связи с поражением гипофиза;
- низкий уровень в крови не только кортизола, но и АКТГ;
- очень часто симптоматика центрального гипокортицизма сочетается с клиническими проявлениями дефицита других тропных гормонов аденогипофиза.

В **диагностике** центральной формы недостаточности коры надпочечников помогают указания в анамнезе на перечисленные выше этиологические факторы, вышеизложенные особенности клинической картины, низкий уровень в крови АКТГ. Принимаются во внимание также выявленные признаки поражения головного мозга (в том числе гипоталамо-гипофизарной зоны) при КТ или МРТ. Можно также с целью диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности использовать пробу с метирапоном (метопироном), так как эта проба позволяет оценить функциональный резерв продукции АКТГ.

Метирапон ингибирует фермент 11β-гидроксилазу, который переводит 11-дезоксикортизол в кортизол. После введения метирапона снижается уровень кортизола, что в свою очередь стимулирует секрецию АКТГ. Так как конечный этап синтеза кортизола блокирован метирапоном, происходит накопление в крови предшественника кортизола 11-дезоксикортикостерона. Он не подавляет, в отличие от кортизола, секрецию АКТГ по принципу обратной связи и поэтому уровни АКТГ и 11-дезоксикортикостерона продолжают повышаться.

Методика выполнения пробы с метирапоном заключается в следующем. Метирапон дают пациенту внутрь в 24 часа при весе < 70 кг — 2 г, при весе 70—90 кг — 2,5 г, при весе > 90 кг — 3 г. Содержание в крови 11-дезоксикортикостерона, кортизола и АКТГ определяют в 8—00 до приема метирапона и в 8—00 следующего дня после приема метирапона.

В норме в ответ на введение метирапона содержание в крови АКТГ повышается до 150 пг/мл, а содержание 11-дезоксикортикостерона — до 200 нмоль/л (7 мкг/дл).

При наличии у пациента вторичной надпочечниковой недостаточности уровень 11-дезоксикортикостерона в крови после применения метирапона ниже 200 нмоль/л (< 7 мкг/дл).

Основные принципы лечения центральной (вторичной/третичной) недостаточности коры надпочечников заключаются в следующем:

- лечение основного заболевания, устранение причин (если это возможно), приведших к развитию центральной надпочечниковой недостаточности;
- заместительная терапия препаратами глюкокортикостероидов в полном соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе «Лечение первичной недостаточности коры надпочечников». Основными препаратами являются препараты гидрокортизона и кортизона. Следует отметить еще раз, что минералокортикоидная функция при центральной форме гипокортицизма практически не страдает или нарушена в незначительной степени, поэтому не всегда требуется применение препарата кортинефф. К тому же препараты гидрокортизона и кортизона обладают не только глюкокортикоидным, но и минералокортикоидным эффектами;
- при центральной форме гипокортицизма дефицит кортикотропина у ряда пациентов может в зависимости от этиологии центрального гипокортицизма сочетаться с дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза (тиреотропного, гонадотропных гормонов, соматотропина), что потребует соответствующей заместительной терапии.

Лечение изолированного дефицита минералокортикоидов (альдостерона)

Изолированный гипоальдостеронизм (изолированный дефицит минералокортикоидов) — врожденное заболевание, обусловленное дефектом гена CYP11B2, локализованного на хромосоме 8q21 и кодирующего синтез фермента P450aldo (альдостерон-синтетазы). Вследствие указанного генетического дефекта нарушается синтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников, так как при дефиците альдостерон-синтетазы нарушается последний этап синтеза альдостерона. Синтез глюкокортикоидов и андрогенов не нарушен.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Заболевание проявляется тяжелой клинической симптоматикой уже в первые 2 недели жизни ребенка. Развивается тяжелый синдром потери соли, проявляющийся рвотой, потерей веса, прогрессирующей гипотонией, обезвоживанием, коллапсом, гипонатриемией, гипохлоремией, гиперкалиемией. Характерно снижение содержания альдостерона и повышение активности ренина в плазме крови. При этом концентрация кортизола и АКТГ в крови остаются нормальными. Верификации диагноза изолированного гипоальдостеронизма помогает молекулярно-генетический анализ и выявление мутации в гене CYP11B2.

Нередко изолированный гипоальдостеронизм представляет угрозу для жизни детей раннего возраста. Однако в связи с сохранностью синтеза кортизола и предшественника альдостерона дезоксикортикостерона (они обладают определенным минералокортикоидным эффектом) заболевание протекает тяжело далеко не у всех пациентов. По мере взросления пациентов изолированный гипоальдостеронизм может протекать почти бессимптомно, если пациенты употребляют достаточное количество соли с пищей. Однако при выраженной рвоте, диарее, обильной потливости, применении диуретиков возможна значительная потеря натрия и декомпенсация заболевания.

Основные принципы лечения изолированного гипоальдостеронизма заключаются в следующем:

- обогащение пищевого рациона дополнительным количеством соли (обычно около 10–15 г в сутки);
- заместительная терапия минералокортикоидами, т. к. практически речь идет о лечении препаратом кортинефф. Доза препарата индивидуальна и зависит от выраженности клинической картины, величины АД, активности ренина в плазме. Следует также учитывать, что с возрастом потребность в минералокортикоидах у пациентов с изолированным гипоальдостеронизмом уменьшается;
- лечение глюкокортикостероидами обычно не проводится.

Лечение псевдогиперальдостеронизма

Псевдогипоальдостеронизм — группа заболеваний, в основе которых лежит нарушение чувствительности почечных канальцев к действию альдостерона.

Различают псевдогипоальдостеронизм I типа и II типа (синдром Гордона). В свою очередь псевдогипоальдостеронизм I типа подразделяется на подтипы с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типами наследования.

Псевдогипоальдостеронизм I типа аутосомно-рецессивный

В настоящее время известна **причина** заболевания — дефекты генов, расположенных на хромосомах 12(12p13) и 16(16p13-p12), кодирующих одну из трех субъединиц эпителиального натриевого канала ENaC (SCNN1 A, SCNN1B, SCNN1G). Эпителиальные натриевые каналы экспрессированы в эпителиальных клетках дистальных почечных канальцев, дыхательных путей, толстой кишки, протоков слюнных и потовых желез. При дефектах эпителиального натриевого канала (ENaC) нарушается функция эпителия названных органов, нарушается также реабсорбция натрия, хлоридов, в организме задерживается калий.

Клиническая картина заболевания развивается вскоре после рождения и характеризуется тяжелым синдромом потери соли (срыгивания, нередко рвота, выраженная вялость, заторможенность, потеря веса, обезвоживание, часто коллапс). Наряду с этим в связи с поражением эпителия дыхательных путей и нарушением его секреторной функции очень часто наблюдаются рецидивирующие респираторно-вирусные инфекции.

Данные **лабораторных исследований**:

- гипонатриемия, гипернатриурия,
- гиперкалиемия,
- метаболический ацидоз,
- повышение уровня альдостерона в крови, высокая активность ренина плазмы крови.

Диагноз подтверждается молекулярно-генетическим анализом — обнаружением мутаций в одном из генов субъединиц эпителиального натриевого канала.

Лечение псевдогипоальдостеронизма I типа с аутосомно-рецессивным типом наследования заключается в назначении натрия хлорида (поваренной соли) в дозе 1,2–2,4 г/кг/сутки. Разумеется, доза натрия хлорида должна быть индивидуальной с учетом выраженности клинической картины, содержания натрия, калия, альдостерона, ренина в крови, величины артериального давления. Следует отметить, что с увеличением возраста ребенка потребность в поваренной соли может уменьшаться. Лечение заболевания проводится пожизненно. Препараты минералокортикоидов (кортинефф) при псевдогиперальдостеронизме неэффективны.

Псевдогиперальдостеронизм I типа аутосомно-доминантный

Причиной этого варианта псевдогипоальдостеронизма является мутация гена NR3C2, который расположен в области 4-й хромосомы (4q31.1) и кодирует рецептор к альдостерону преимущественно в дистальных почечных канальцах. Вследствие указанного генетического дефекта нарушается почечная реабсорбция натрия.

Клиническая картина и лабораторные данные аналогичны псевдогипоальдостеронизму I типа аутосомно-рецессивному. Могут наблюдаться мало- и даже бессимптомные формы заболевания, проявляющиеся только повышением уровня альдостерона и ренина в крови. Диагноз верифицируется путем выявления мутаций в гене NR3C2.

Лечение проводится так же, как при аутосомно-рецессивном псевдогипоальдостеронизме I типа. Заместительная терапия минералокортикоидами (кортинефф) считается неэффективной и не проводится. С возрастом потребность в соли значительно снижается.

Псевдогиперальдостеронизм II типа (синдром Гордона) в нашем руководстве мы не рассматриваем, так как в настоящее время этот синдром не относят к псевдогипоальдостеронизму. При синдроме Гордона имеется врожденное повышение проницаемости проксимального канальца, петли Генле и начальной части дистального канальца нефрона для хлора. Одновременно усиливается реабсорбция натрия, у пациентов развиваются артериальная гипертензия, гиперволемия. Характерные лабораторные данные: гиперхлоремия, гипернатриемия, метаболический ацидоз. Предполагается, что гиперкалиемия обусловлена отсутствием электрического градиента, необходимого для секреции калия. Описаны отдельные случаи синдрома Гордона с гиперчувствительностью почечных канальцев к альдостерону.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

106 Лечение острой надпочечниковой недостаточности

Острая надпочечниковая недостаточность — неотложное состояние, возникающее в результате внезапного и/или значительного снижения или полного прекращения продукции глюко- и минералокортикоидных гормонов корой надпочечников.

Можно выделить следующие **этиологические варианты** острой надпочечниковой недостаточности.

1. Тяжелая декомпенсация различных форм хронической надпочечниковой недостаточности — надпочечниковый криз.
2. Первичная острая (острейшая) надпочечниковая недостаточность.
3. Острая гипофизарная недостаточность.
4. Синдром отмены кортикостероидов.
5. Выраженная декомпенсация врожденной дисфункции коры надпочечников.

Надпочечниковый криз

Надпочечниковый (аддисонический) криз — наиболее тяжелое и опасное осложнение хронической недостаточности коры надпочечников, развивающееся вследствие резко выраженного несоответствия низкого уровня кортикостероидов в организме и повышенной потребности в них, характеризующееся резчайшим обострением всех симптомов гипокортицизма.

Этиология надпочечникового криза

Развитию надпочечникового криза у больных хронической недостаточностью коры надпочечников способствуют:

- острые инфекционно-воспалительные процессы любой локализации, особенно обширные и значительно выраженные (например, тяжело протекающая пневмония и др.);
- хирургические вмешательства без соответствующей коррекции заместительной терапии;
- выраженный психоэмоциональный стресс, тяжелая, интенсивная физическая нагрузка;
- беременность и роды;
- длительное отсутствие заместительной терапии;
- необоснованное уменьшение дозы глюкокортикоидов или прекращение заместительной терапии;
- алкогольная интоксикация;
- лечение инсулином, морфином, снотворными средствами, мочегонными препаратами.

Патогенез надпочечникового криза

Патогенез надпочечникового криза обусловлен резко выраженным дефицитом глюко- и минералокортикоидов, что приводит к глубокому нарушению всех видов обмена, уменьшению глюконеогенеза, гипогликемии, снижению объема циркулирующей крови, коллапсу, тяжелому нарушению функции почек, сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной систем.

Надпочечниковый криз является неотложным состоянием и должен быть немедленно диагностирован. Криз развивается в срок от нескольких часов до нескольких дней. В предкризовом периоде нарастает мышечная слабость, усиливается пигментация кожи, исчезает аппетит, появляются боли в мышцах, уменьшается масса тела, снижается артериальное давление.

Клиническая симптоматика

- Сознание сохранено, но больной очень вял, адинамичен, с трудом говорит и поворачивается в постели, голос тихий, невнятный;
- кожа сухая, гиперпигментированная, тургор и эластичность резко снижены, лицо осунувшееся, черты его резко заострены, глаза запавшие; пигментация кожи отсутствует только при вторичной надпочечниковой недостаточности;
- характерны выраженная тошнота, рвота, боли в животе различной локализации, частый жидкий стул, иногда с примесью крови;
- возможны боли в поясничной области;
- при пальпации живота может определяться напряжение мышц брюшной стенки;
- пульс нитевидный, частый;
- артериальное давление резко снижено: систолическое давление падает до 60 мм рт. ст. и ниже, диастолическое давление в наиболее тяжелых случаях может не определяться;
- возможно появление симптомов тяжелого нарушения функции ЦНС: затемнение сознания, ступор, судороги, псевдоменингеальный синдром (вследствие гипогликемии) с ригидностью

мышц затылка и положительным симптомом Кернига, делириозный синдром;
- олигоанурия.

Лабораторные проявления надпочечникового криза

- Эритроцитоз, увеличение содержания гемоглобина (за счет сгущения крови);
- лейкоцитоз со сдвигом влево и увеличение СОЭ, эозинофилия, лимфоцитоз;
- в моче определяются белок, единичные цилиндры, эритроциты, иногда ацетон;
- гипогликемия;
- снижение содержания в крови натрия, хлоридов, увеличение содержания в крови калия, мочевины, креатинина.

На ЭКГ отмечается увеличение амплитуды зубца Т, он становится высоким и остроконечным, возможно уширение комплекса QRS, замедление атриовентрикулярной проводимости. Эти изменения обусловлены гиперкалиемией.

В зависимости от клинической симптоматики различают следующие клинические формы надпочечникового криза.

1. **Желудочно-кишечная (псевдоперитонеальная) форма**. Ведущие симптомы: анорексия, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, распространяющиеся по всему животу, напряжение мышц живота, понос. Все указанные симптомы сопровождаются тяжелой артериальной гипотензией.
2. **Миокардиальная или сердечно-сосудистая (коллаптоидная) форма** характеризуется тем, что в клинической картине на первый план выступают симптомы коллапса.
3. **Менингоэнцефалическая или нервно-психическая форма**. В клинической картине на первый план выступают адинамия или, напротив, возбуждение с нарушением сознания, бредом, судорогами и псевдоменингеальным синдромом.

Лечебная программа

Лечебная программа при надпочечниковом кризе включает следующие направления:

- заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами;
- борьба с дегидратацией и гипогликемией;
- восстановление нарушенного электролитного баланса;
- коррекция нарушений белкового обмена;
- борьба с коллапсом.

При появлении начальных симптомов тяжелой декомпенсации болезни Аддисона (нарастающая общая слабость, появление и усиление болей в животе, тошнота, рвота, значительное снижение артериального давления) необходима немедленная госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации или в эндокринологическое отделение. Перед транспортировкой больному следует ввести внутривенно (если невозможно внутривенно, то внутримышечно) 50—70 мг *гидрокортизона гемисукцината* (*или фосфата)* или *солукортэфа*, или 30 мг (1 мл) *преднизолона.*

В стационаре следует произвести катетеризацию вены (лучше подключичной) для налаживания постоянной внутривенной инфузии. Необходимо срочно произвести исследование крови на содержание глюкозы, натрия, хлоридов, калия, мочевины, креатинина, общего белка, а также сделать общий анализ крови и мочи (в том числе на ацетон).

Далее лечение проводится в соответствии с вышеописанной программой.

Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами

Лучшими считаются водорастворимые препараты гидрокортизона, т. е. гидрокортизона гемисукцинат (сукцинат или фосфат) или солукортэф, так как они обладают глюко- и минералокортикоидным эффектом и могут вводиться внутривенно и внутримышечно. При надпочечниковом кризе эти препараты вводятся внутривенно. Они начинают свое действие через 30 мин. и проявляют активность в течение 2—3 ч, при внутривенном капельном введении — до 4 (редко до 5) ч.

Необходимо сразу ввести внутривенно 150—200 мг гидрокортизона гемисукцината (сукцината или фосфата) или солукортэф, далее 100 мг гидрокортизона внутривенно капельно в 1 л жидкости (500 мл изотоничекого раствора натрия хлорида и 500 мл 5% раствора глюкозы) в течение 3—4 часов со скоростью 50—80 капель в минуту. При отсутствии терапевтического эффекта указанные препараты гидрокортизона вводят 3—4 раза в течение суток внутривенно струйно и капельно, суточная доза может достигать 800—1000 мг.

При отсутствии водорастворимых препаратов гидрокортизона сразу вводят внутривенно 60 мг преднизолона, а в дальнейшем в течение суток вводят еще около 120—180 мг препарата внутривенно капельно.

Целесообразно одновременно с внутривенным введением глюкокортикоидов ввести внутримышечно 50—100 мг *суспензии гидрокортизона ацетата*, действие которой проявляется только через 3 ч. Введенный внутримышечно, он позволит

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

быстрее стабилизировать артериальное давление и, возможно, уменьшить количество глюкокортикоидов, вводимых внутривенно. В дальнейшем внутримышечное введение гидрокортизона ацетата можно повторять через 4–6 ч в дозе 25–50 мг. Общая суточная доза гидрокортизона может составить около 800–1000 мг.

Борьба с дегидратацией и гипогликемией

Дегидратация и гипогликемия устраняются внутривенным капельным введением 5% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера.

В первые сутки внутривенно капельно вводят около 3–4 л жидкости, причем 2 л — в первые 2 ч (1 л изотонического раствора натрия хлорида и 1 л 5% раствора глюкозы).

Восстановление нарушенного электролитного баланса

Самыми характерными электролитными нарушениями при надпочечниковом кризе являются гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия.

Для устранения гипонатриемии и гипохлоремии производится внутривенное капельное введение изотонического раствора натрия хлорида (см. выше) с добавлением 20–30 мл 10% раствора натрия хлорида, назначается питье подсоленной воды (10 г натрия хлорида на 1 л кипяченой воды).

Для устранения гиперкалиемии целесообразно внутривенно ввести 30–40 мл 40% раствора глюкозы (одновременно это устраняет гипогликемию), можно ввести 20 мл 10% раствора кальция глюконата. Уменьшает гиперкалиемию также и внутривенное введение 30 мл 10% раствора натрия хлорида.

Коррекция нарушений белкового обмена

Для улучшения показателей белкового обмена производится внутривенное капельное введение 200 мл 20% раствора альбумина, 400 мл свежезамороженной или нативной плазмы. Эти же препараты позволяют увеличить объем циркулирующей крови и стабилизировать артериальное давление.

Рекомендуется также внутривенное капельное введение препаратов аминокислот (неоальвезина, полиамина) в суточной дозе 400–600 мл. Аминокислоты используются организмом для синтеза собственного белка.

Борьба с коллапсом

Для нормализации артериального давления и с целью ликвидации коллапса проводится лечение глюко- и минералокортикоидами (см. выше), переливание полиглюкина и реополиглюкина (400 мл внутривенно капельно), солевых растворов, 5% раствора глюкоза (см. выше) под контролем центрального венозного давления. Введение этих растворов увеличивает объем циркулирующей крови и способствует повышению артериального давления.

При недостаточной эффективности этих мероприятий внутривенно капельно вводится допмин обычно в дозе 6–10 мкг/кг/мин (эта доза вызывает стимуляцию α- и β-адренорецепторов, увеличивает сердечный выброс, частоту сердечных сокращений, вазоконстрикцию и повышение общего периферического сосудистого сопротивления). При отсутствии эффекта можно применить высокие дозы (> 10 мкг/кг/мин). Они стимулируют преимущественно α-адренорецепторы и значительно повышают общее периферическое сопротивление и артериальное давление. Расчет противошоковой дозы допмина представлен в табл. 106.1, при этом его раствор необходимо приготовить следующим образом: 200 мг (1 амп. — 5 мл) допмина растворить в 200 мл 0,9% NaCl (5% раствор глюкозы), в результате 1 мг (1000 мкг) содержится в 1 мл.

После стабилизации состояния пациента, обычно на 2–3-й день лечения, дозы вводимого внутривенно гидрокортизона гемисукцината (фосфата) или солукортефа уменьшают в среднем в 2 раза, обычно вводят по 50 мг через каждые 6 часов (200 мг в сутки).

В течение 3–4-го дня вводят гидрокортизона гемисукцинат по 25 мг, 12,5 мг через каждые 6 часов, на 5-й день — 10 мг внутривенно через 8 часов (30 мг в сутки).

Постепенно снижается доза вводимой внутримышечно суспензии гидрокортизона, в течение 2–3 суток вводится 25–50 мг 3–4 раза в сутки, на 4-е сутки вводят внутримышечно 2–3 раза в сутки, на 5-е сутки обычно уже прекращается внутримышечное введение суспензии гидрокортизона.

При благоприятных показателях гемодинамики и общего состояния пациента с 6-го дня обычно прекращается внутривенное введение гидрокортизона гемисукцината (фосфата), и пациента переводят на поддерживающие дозы гидрокортизона внутрь (обычно 25–50 мг в 2 приема), при его отсутствии назначаются эквивалентные дозы преднизолона.

При продолжающемся воздействии этиологических факторов и продолжающемся тяжелом

состоянии пациента внутривенное введение гидрокортизона гемисукцината (фосфата) или солукортефа (300—400 мг/сут) следует продолжать до тех пор, пока не наступит стабилизация состояния пациента.

Кортинефф (флюдрокортизон) назначают внутрь в дозе 0,05—0,1 мг тогда, когда суточная доза гидрокортизона будет снижена до величины менее 100 мг в сутки (обычно 50—60 мг).

Внутривенные капельные инфузии изотонического раствора натрия хлорида и глюкозы со 2 дня уменьшаются (до общего объема 2—3 л в сутки) с последующим переходом на прием жидкости внутрь.

Разумеется, проводится лечение инфекционно-воспалительных процессов и устранение других этиологических факторов, вызвавших развитие надпочечникового криза.

После ликвидации надпочечникового криза пациенты постепенно возвращаются к тем дозам средств заместительной терапии, которые они получали до развития криза.

Надпочечниковая кома характеризуется полной потерей сознания, тяжелейшим коллапсом, выраженной гиперпигментацией кожи, акроцианозом, дыханием Чейн-Стокса, выраженной олигурией или анурией. Остальная клиническая и лабораторная симптоматика та же, что при надпочечниковом кризе.

Лечение надпочечниковой комы проводится так же, как лечение надпочечникового криза, но суточная доза гидрокортизона может составить 1000—1500 мг и больше. При остановке дыхания пациент переводится на искусственную вентиляцию легких.

Лечение изначальной первичной острой надпочечниковой недостаточности

Изначальная первичная острая недостаточность коры надпочечников — неотложное состояние, возникшее в результате острого снижения или полного прекращения продукции глюко- и минералокортикоидных гормонов без предшествующей стадии хронической надпочечниковой недостаточности.

Основные этиологические факторы:

1. Кровоизлияния в надпочечники плода во время тяжелых и осложненных родов, сопровождающихся асфиксией плода, наложением щипцов, эклампсией.
2. Кровоизлияние в надпочечники при менингококковой инфекции или другой тяжело протекающей инфекции (стафилококковый сепсис, дифтерия и т. д.).
3. Кровоизлияния в надпочечники при ДВС-синдроме, геморрагических диатезах, лейкозах.
4. Острый тромбоз сосудов надпочечников.
5. Травма области надпочечников.
6. Системные васкулиты и системные заболевания соединительной ткани (узелковый периартериит, системная красная волчанка и др.). При этих заболеваниях острая надпочечниковая недостаточность развивается вследствие острого тромбоза сосудов надпочечников или кровоизлияния в них.
7. Адреналэктомия.
8. Внезапная отмена глюкокортикоидных препаратов после длительного их применения,

Таблица 106.1. Расчет дозы допмина с учетом массы тела пациента, дозы и скорости инфузии.

200 мг (1 ампула 5 мл) допмина растворить в 200 мл изотонического раствора или 5% раствора глюкозы), получится концентрация 1 мг (1000 мкг)/мл						
Доза, мкг/кг/мин	Масса тела в кг					
	60		80		100	
	Скорость инфузии, мл/мин	Длительность введения, ч	Скорость инфузии, мл/мин	Длительность введения, ч	Скорость инфузии, мл/мин	Длительность введения, ч
4,0	0,24(5)*	13,9	0,32 (6)	10,4	0,40(8)	8,3
5,0	0,30(6)	11,0	0,40 (8)	8,3	0,50(10)	6,6
7,5	0,45(9)	7,4	0,60 (12)	5,5	0,75(15)	4,4
10,0	0,60(12)	5,5	0,80 (16)	4,2	1,00 (20)	3,3
15,0	0,90(18)	3,7	1,20 (24)	2,7	1,50 (30)	2,2
20,0	1,20(24)	2,7	1,60(32)	2,0	2,00(40)	1,7

* В скобках показан соответствующий объем в каплях (из расчета 20 капель в 1 мл).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

особенно в больших дозах (синдром отмены глюкокортикоидов).

9. У 15% больных с молниеносной формой печеночной недостаточности (гепатоадреналовый синдром) и у 40–59% больных с терминальной стадией хронической печеночной недостаточности (угнетение синтеза кортизола обусловлено эндотоксинами и цитокинами воспаления).

Патогенез заключается во внезапном выключении глюко- и минералокортикоидной функции надпочечников и аналогичен патогенезу надпочечникового криза (см. «Лечение надпочечникового криза»).

Клиническая картина соответствует клинике вышеописанного надпочечникового криза, однако следует учесть, что у больных отсутствует пигментация кожи (она не успевает развиться вследствие быстро наступающей недостаточности надпочечников и отсутствия предшествующего гипокортицизма (хронического).

Лечение изначальной первичной острой надпочечниковой недостаточности аналогично лечению надпочечникового криза.

Относительная (функциональная) острая надпочечниковая недостаточность

Относительная (функциональная) острая надпочечниковая недостаточность — это обратимая остро возникшая недостаточность надпочечников (без предшествующей хронической надпочечниковой недостаточности), развивающаяся чаще всего у больных тяжелым сепсисом (септическим шоком) или другими тяжелыми соматическими заболеваниями, характеризующаяся некорригируемой вазопрессорами артериальной гипотензией, устраняющейся после введения глюкокортикостероидов.

Основной механизм развития относительной надпочечниковой недостаточности при сепсисе и синдроме системного воспалительного ответа — подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и функции глюкокортикостероидных рецепторов в тканях под влиянием выброса огромного количества провоспалительных цитокинов.

Диагностика. Абсолютно патогномоничных признаков нет. Заподозрить наличие относительной надпочечниковой недостаточности у больного с тяжелым сепсисом или септическим шоком можно на основании следующих признаков, оцениваемых в комплексе:

- положительные результаты посева крови, т. е. наличие бактериемии (она тесно коррелирует с острой функциональной надпочечниковой недостаточностью);
- сохраняющаяся гемодинамическая нестабильность, выраженная артериальная гипотензия, несмотря на адекватное введение жидкостей и применение вазопрессоров (в первую очередь, норадреналина);
- персистирующие признаки системного воспалительного процесса, в том числе лихорадка (нередко без явного первичного источника), не отвечающие или недостаточно отвечающие на эмпирическую терапию;
- эозинофилия и лимфопения в периферической крови;
- гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия (однако эти признаки классической надпочечниковой недостаточности могут быть замаскированы инфузионной терапией);
- уровень кортизола в крови в случайной точке (т. е. в пробе крови, взятой в любое, случайное время) < 277 нмоль/л (< 9 мкг/дл).

Лечение. Основой лечения острой относительной надпочечниковой недостаточности является применение глюкокортикостероидов. В настоящее время принято считать, что глюкокортикоиды больным, находящимся в критическом состоянии и ранее не получавшим перманентную терапию глюкокортикоидами, должны быть обязательно назначены в следующих ситуациях:

- подтвержденная острая функциональная надпочечниковая недостаточность (диагностические критерии см. выше);
- тяжелое состояние пациентов с сепсисом (септическим шоком) и артериальной гипотензией, не устраняемой инфузионной терапией и вазопрессорами, при этом длительность существования рефрактерной артериальной гипотензии составляет более 1 часа.

Препаратом выбора является гидрокортизона гемисукцинат (фосфат) или солукортэф, его назначают по 200–300 мг в сутки (суточная доза делится на 3–4 введения или налаживается постоянная внутривенная инфузия со скоростью 100 мг/ч). Длительность лечения составляет 5–7 дней.

Доза глюкокортикоидов корригируется в зависимости от динамики артериального давления.

После устранения коллапса и стабилизации АД на уровне не менее 100/60–70 мм рт. ст. следует переходить на внутримышечное введение или пероральный прием гидрокортизона в суточной дозе 150 мг (по 50 мг каждые 8 часов), уменьшая дозу под контролем АД на 50% каждые 2–3 дня с последующей полной отменой.

Лечение острой надпочечниковой недостаточности гипофизарного генеза описано в главе «Лечение синдрома приобретенного гипопитуитаризма».

Лечение острой надпочечниковой недостаточности при декомпенсации врожденной дисфункции коры надпочечников описано в соответствующей главе.

Острая надпочечниковая недостаточность как проявление синдрома отмены глюкокортикостероидов проявляется клинической и лабораторной симптоматикой, аналогичной надпочечниковому кризу, и лечится так же. Активность собственных надпочечников пациентов снижается (нередко весьма значительно) на фоне продолжительного (как правило, более 1,5 месяцев) приема глюкокортикоидов в дозе, эквивалентной 15 мг преднизолона.

В национальном руководстве «Эндокринология» Российской ассоциации эндокринологов (Москва, 2012) рекомендуется проводить профилактику синдрома отмены глюкокортикоидов следующим образом. Если доза превышала 15 мг/сут преднизолона или другого глюкокортикоида в эквивалентной дозе, можно снижать на 2,5–5 мг преднизолона каждые 2–3 дня до достижения дозы 15 мг в сутки. Далее снижение дозы следует производить более медленно, на 1/4 таблетки преднизолона или его эквивалента каждые 7–10 дней до полной отмены.

Следует учесть, что в течение 1 года после полной отмены глюкокортикостероида у пациентов существует опасность развития выраженной недостаточности коры надпочечников (например, во время операции, при развитии инфекционно-воспалительного процесса и других стрессовых ситуаций), требующей неотложной заместительной кортикостероидной терапии.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

107 Лечение врожденной дисфункции коры надпочечников

Врожденная дисфункция (гиперплазия) коры надпочечников — это группа врожденных, аутосомно-рецессивно наследуемых нарушений синтеза кортикостероидных гормонов, обусловленных дефектом белка, транспортирующего холестерин (STAR-протеина), или дефектом ферментов, необходимых для синтеза кортикостероидных гормонов.

В биосинтезе кортикостероидных гормонов участвует ряд ферментов (см. рисунок 1).

Патогенез различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников, по сути, одинаков и заключается в следующем. В связи с генетическими дефектами ферментных систем, участвующих в синтезе кортизола, развивается его недостаток. Дефицит кортизола по принципу обратной связи приводит к гиперскреции кортикотропин-либерина и адренокортикотропного гормона (АКТГ), что в свою очередь вызывает гиперплазию коры надпочечников и усиление синтеза стероидных соединений, образующихся до ферментного дефекта. Одновременно уменьшается синтез соединений после ферментного дефекта.

В настоящее время выделяют следующие 7 вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников:

- дефицит STAR-протеина;
- дефицит 20.22-десмолазы;
- дефицит 17-α-гидроксилазы/17,20-лиазы);
- дефицит 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11β-гидроксилазы;
- дефицит оксидредуктазы.

Врожденная дисфункция коры надпочечников встречается с частотой от 1 : 5000 до 1 : 67000 (С. Б. Шустов и соавт., 2011).

Дефицит STAR-протеина или фермента 20,22-десмолазы

Наличие любого из этих генетических дефектов вызывает развитие липоидной гиперплазии надпочечников — наиболее тяжелой формы врожденной дисфункции надпочечников.

STAR-протеин (острый стероидогенный регулятор) — это белок, который переносит холестерин с наружной мембраны митохондрий на внутреннюю, где далее с участием фермента P450Scc (20,22-десмолаза) холестерин превращается в прегненолон, из которого в последующем синтезируются различные кортикостероиды (рис. 107.1). Кроме того, при дефиците STAR-протеина нарушается синтез стероидов в гонадах. Одновременно происходит гиперплазия и переполнение всех зон коры надпочечников (клубочковой, пучковой, сетчатой) липидами (холестерином и его эфирами), в связи с чем заболевание получило название липоидная гиперплазия надпочечников.

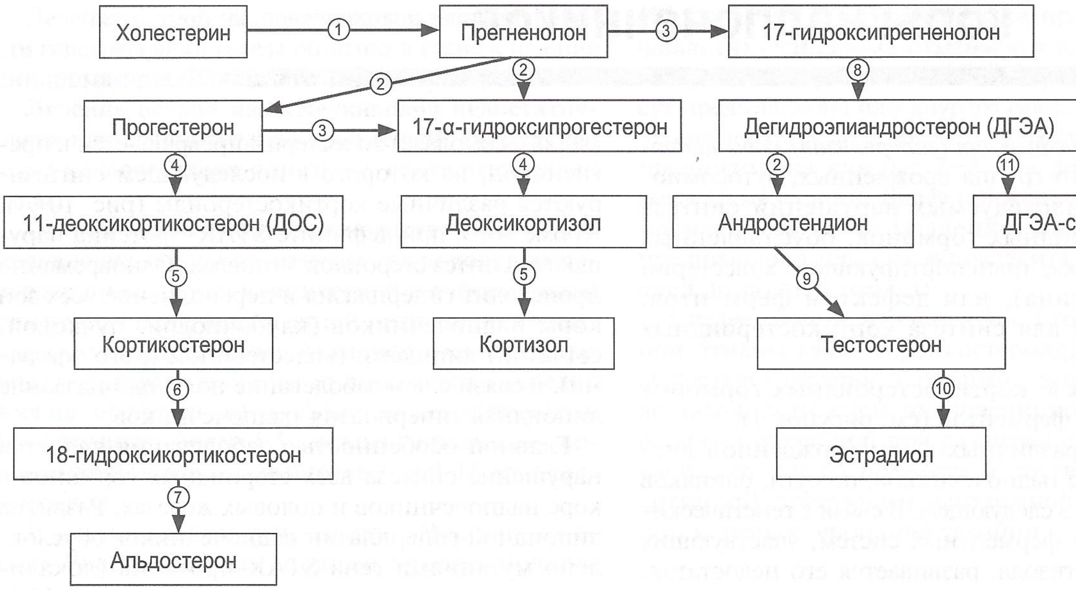
Главной особенностью заболевания является нарушение синтеза всех стероидных гормонов в коре надпочечников и половых железах. Развитие липоидной гиперплазии надпочечников обусловлено мутациями гена STAR-протеина (локализован на коротком плече 8-й хромосомы 8p11.2) или мутациями в гене CYP11 A1, кодирующем функцию фермента 20,22-десмолаза.

Липоидная гиперплазия надпочечников

Липоидная гиперплазия надпочечников является одним из наиболее тяжело протекающих вариантов врожденной дисфункции надпочечников.

Уже через 2 (реже 3) недели после рождения развивается острая надпочечниковая недостаточность с резко выраженным синдромом потери соли. Отсроченное (не с самого момента рождения) начало клинических проявлений острого гипокортицизма обусловлено тем, что существует STAR-независимый путь биосинтеза кортикостероидов, однако этот путь обеспечивает небольшой и непродолжительный синтез глюко- и минералокортикостероидных гормонов. Заболевание проявляется неоднократной рвотой, выраженным обезвоживанием, быстрой потерей массы тела, коллапсом, потемнением кожи, гипогликемией. Возможно развитие синдрома острых дыхательных расстройств (в связи с недостаточным синтезом сурфактанта). Дети рождаются с нарушением полового развития. И генетические мальчики (кариотип 46XY), и девочки (кариотип 46XX) имеют гениталии, сформированные по женскому типу.

Характерны следующие лабораторные данные: содержание в крови кортизола, альдостерона, половых гормонов очень низкое; гипонатриемия; высокий уровень АКТГ и ренина; гипогликемия.



1 – 20,22-десмолаза
2 – 3β-гидроксистероид-дегидрогеназа
3 – P450c17 – 17-α-гидроксилаза
4 – P450c21 – 21-гидроксилаза
5 – P450c11 – 11β-гидроксилаза
6 – P450c11 – 18-гидроксилаза
7 – P450c11 – 18-альдостерон-синтетаза
8 – P450c17 – 17,20-лиаза
9 – 17-кетостероид редуктаза
10 – P450-ароматаза
11 – 3β-гидроксистероид сульфтрансфераза

Рис. 107.1. Пути биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников (Я. В. Благосклонная и соавт., 2012).

Диагноз подтверждается с помощью молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене STAR CYP11 A1.

Лечение липоидной гиперплазии надпочечников

Эта форма врожденной дисфункции надпочечников является наиболее тяжелой, с самого начала может протекать по типу надпочечникового криза. В этом случае необходима неотложная терапия препаратами водорастворимого гидрокортизона внутривенно (препарат гидрокортизона гемисукцинат, солукортеф обладает глюко- и минералокортикоидным эффектами), а также внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида и раствора глюкозы.

Е. И. Орлова, М. А. Карева (2008), М. А. Карева (2011) рекомендуют госпитализировать ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии, сразу внутривенно болюсно вводить гидрокортизона гемисукцинат (солукортэф) 100 мг/м² или 3–5 мг/кг массы тела. Далее введение гидрокортизона продолжается в суточной дозе 100–200 мг/м²/сут внутривенно капельно в течение 1–2 суток до нормализации общего состояния, артериального давления, уровня калия, глюкозы. Можно указанную суточную дозу гидрокортизона разделить на 4–6 равных доз и вводить внутривенно болюсно через каждые 4–6 часов.

Наряду с внутривенным введением гидрокортизона производится внутривенное капельное введение изотонического раствора натрия хлорида и 5–10% раствора глюкозы следующим образом: натрия хлорид 0,9% раствор + 5 или 10%раствор глюкозы 450 мл/м² в течение 1–2 часов, затем 2–3 л/м² в сутки в течение 2 суток (Е. М. Орлова, М. А. Карева, 2008; М. А. Карева, 2011). А. Н. Тюльпаков и Н. Ю. Калинченко (2011) также рекомендуют в состав инфузионного раствора включать изотонический раствор натрия хлорида и 5% или 10% раствор глюкозы и ввести внутривенно капельно 75–120 мл/кг в течение суток, при этом в течение первых 2 часов вводится 25% всего объема инфузии.

При стабильном состоянии ребенка и нормализации показателей гликемии, уровня калия, натрия переходят на внутримышечные инъекции гидрокортизона с постепенным снижением дозы с последующим переходом на таблетированные препараты гидрокортизона и кортинефф.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Основным принципом лечения всех вариантов дисфункции коры надпочечников является применение препаратов глюкокортикостероидов, это позволяет заместить дефицит кортизола и по принципу обратной связи затормозить избыточную секрецию АКТГ. Препаратами выбора для перманентной терапии врожденной дисфункции коры надпочечников, в том числе липоидной гиперплазии надпочечников, являются таблетированные формы гидрокортизона, например кортеф в таблетках по 5, 10, 20 мг. Это объясняется тем, что гидрокортизон обладает глюко- и минералокортикоидным эффектами. Обычно назначается 10–15 мг/м^2 поверхности тела в сутки. Указанная доза гидрокортизона (кортефа) распределяется поровну на 3 приема, интервалы между которыми составляют 8 часов.

Как правило, одновременно приходится применять минералокортикоидный препарат кортинефф. Стартовая доза препарата составляет 0,05–0,3 мг в сутки в зависимости от уровня электролитов в крови. Самая высокая потребность в минералокортикоидах наблюдается у новорожденных детей и составляет 0,1–0,3 мг в сутки. Может понадобиться добавление к пище грудным детям поваренной соли в виде раствора из расчета 1–2 г в сутки. Коррекция доз кортинеффа также производится с учетом электролитных показателей и активности ренина плазмы. Гипонатриемия, гиперкалиемия, высокая активность ренина плазмы указывают на необходимость повышения дозы кортинефф, напротив, гипернатриемия, гипокалиемия, снижение активности ренина плазмы свидетельствуют о необходимости снижения дозы кортинефф.

Следует учесть, что кортикостероиды с высокой глюкокортикоидной активностью (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, особенно дексаметазон) могут замедлять рост ребенка. Поэтому только детей старшего возраста, которые уже реализовали свой ростовой потенциал (А. Н. Тюльпаков, Н. Ю. Калинченко, 2011), можно переводить на лечение кортикоидами с преимущественным глюкокортидным эффектом. Чаще используется преднизолон, который назначается в два приема (утром и вечером) в дозе 3–3,5 мг/м^2 поверхности тела/сут.

У детей с липоидной гиперплазией надпочечников имеется недостаточность гонад при любом генетическом поле. У пациентов с мужским кариотипом 46 XY имеется женский тип строения наружных гениталий, они должны воспитываться в последующем в женском поле. Тестикулы у таких пациентов удаляются в раннем детском возрасте, операция выполняется при стабильном состоянии, желательно уже на первом году жизни. В пубертатном периоде начинается заместительная терапия женскими половыми гормонами.

Пациенты с женским кариотипом 46XX, разумеется, воспитываются в женском поле. В пубертатном периоде проводится заместительная терапия женскими половыми гормонами.

Прогноз при липоидной гиперплазии надпочечников у большинства пациентов неблагоприятный. Большинство детей с этой патологией умирают в младенчестве, однако 1/3 детей выживает.

Дефицит 17α-гидроксилазы /17,20-лиазы (Р450 с17)

Цитохром Р450 с17 — это фермент, обладающий 17α-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью. Под влиянием 17α-гидроксилазы происходит превращение прогестерона в 17-гидроксипрогестерон и прегненолона в 17-гидроксипрегненолон, а 17,20-лиаза обеспечивает превращение 17-гидроксипрегненолона в дегидроэпиандростерон и 17-гидропрогестерона в андростендион. Дифференцировать клинически дефицит 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы практически невозможно, поэтому эти варианты врожденной дисфункции надпочечников обозначают как дефицит фермента 17α-гидроксилазы.

Ферменты 17α-гидроксилаза и 17,20-лиаза кодируются одним геном CYP 17, который локализуется в области 10-й хромосомы. При врожденном дефиците 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы имеются мутации в области гена CYP 17.

Важно отметить, что ген CYP 17 экспрессируется как в надпочечниках, так и в половых железах.

При врожденной дисфункции надпочечников, характеризующейся дефицитом 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы, нарушается образование кортизола и половых стероидов (тестостерона и эстрадиола), страдает также образование половых гормонов в половых железах. Одновременно наблюдается увеличение синтеза дезоксикортикостерона, обладающего выраженной минералокортикоидной активностью. Наряду с этим может снижаться образование альдостерона. Это обусловлено тем, что последние этапы синтеза альдостерона в клубочковой зоне регулируются ренин-ангиотензиновой системой, активность которой подавлена высоким уровнем дезоксикортикостерона. В связи со снижением синтеза кортизола и гипокортизолемией увеличивается секреция аденогипофизом кортикотропина, что приводит к гиперплазии надпочечников.

Основная **клиническая симптоматика**:

- выраженная артериальная гипертензия (обусловлена избыточным синтезом кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона), сопровождающаяся значительной мышечной слабостью в связи с гипокалиемией;
- нарушение полового развития детей с мужским кариотипом (46XY) отмечается мужской псевдогермафродитизм (наружные половые органы сформированы по женскому типу, имеется слепо заканчивающееся влагалище, яички остаются в брюшной полости или в паховых каналах, иногда наружные половые органы сформированы по промежуточному типу, в мошонке могут определяться резко гипоплазированные яички. У детей с генетическим женским полом (46 XX) отмечается женский фенотип, в препубертатном и пубертатном периоде ярко выраженный гипогонадизм;
- данные лабораторных исследований: в крови определяется низкий уровень кортизола, половых гормонов, 17-гидроксипрогестерона; наряду с этим отмечается повышение содержания в крови прегненолона, прогестерона, 11-дезоксикортикостерона, кортикостерона, АКТГ; характерны также гипернатриемия, гипокалиемия, снижение активности ренина плазмы крови; содержание альдостерона в крови снижено или находится на нижней границе нормы.

Лечение

Основным методом лечения является применение глюкокортикостероидов, что приводит к угнетению избыточной секреции АКТГ и нормализации артериального давления (это обусловлено снижением под влиянием глюкокортикостероидов продукции кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона). В детском возрасте необходимо применять препараты гидрокортизона, так как он обладает наименьшим риском отрицательного влияния на зоны роста. Обычно назначается препарат гидрокортизона кортеф в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела, иногда для нормализации уровня АКТГ в крови приходится применять 20 мг/м^2. Суточная доза делится на 3 равных приема в течение дня. У взрослых пациентов после завершения роста возможно применение препаратов глюкокортикостероидов продленного действия (преднизолона, дексаметазона) в эквивалентных по отношению к гидрокортизону дозах.

При стойкой артериальной гипертензии следует присоединить прием антигипертензивных препаратов.

Как указывалось выше, дети с мужским кариотипом (46XY) имеют женский тип строения наружных гениталий при рождении, таких пациентов следует воспитывать в женском поле, в детском возрасте необходимо произвести удаление тестикул и в пубертатном и постпубертатном периодах проводить заместительную терапию женскими половыми гормонами.

Дети с женским кариотипом (46XX), естественно, воспитываются в женском поле, в связи с гипогонадизмом в пубертатном и постпубертатном периодах проводится лечение женскими половыми гормонами.

Дефицит 21-гидроксилазы (P45021)

Дефицит 21-гидроксилазы является самой частой формой врожденной дисфункции надпочечников и составляет 90% от всех форм этой патологии, она обусловлена мутациями гена CYP 21, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы рядом с геном главного комплекса гистосовместимости HLA.

Фермент 21-гидроксилаза участвует в процессе синтеза кортизола и альдостерона. Под влиянием 21-гидроксилазы происходит превращение 17α-гидроксипрогестерона в дезоксикортизол, из которого затем образуется кортизол. Кроме того, под влиянием 21-гидроксилазы из прогестерона образуется 11-дезоксикортикостерон, который в последующем превращается в кортикостерон (из него образуется 18-гидроксикортикостерон, трансформирующийся в альдостерон (см. рисунок 1). Вследствие дефицита 21-гидроксилазы снижается секреция кортизола, что приводит по принципу обратной связи к гиперпродукции АКТГ и гиперплазии коры надпочечников. Одновременно начинается избыточный синтез стероидов, предшествующих ферментному блоку (дефициту 21-гидроксилазы) — 17α-гидроксипрогестерона с последующим его превращением в андростендион и далее в тестостерон. Таким образом, биосинтез андрогенов корой надпочечников возрастает, так как он не зависит от активности фермента 21-гидроксилазы (см. рисунок 1).

Итак, основными гормональными нарушениями при врожденном дефиците 21-гидроксилазы являются дефицит кортизола и альдостерона, гиперсекреция андрогенов корой надпочечников.

В зависимости от **клинических проявлений** различают следующие формы заболевания:

- сольтеряющая форма;
- вирильная форма;
- неклассическая форма.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Сольтеряющая форма

Сольтеряющая форма развивается при очень выраженном дефиците фермента 21-гидроксилазы, практически при полном ее отсутствии. При сольтеряющей форме развивается тяжелый дефицит альдостерона, что сопровождается усиленным выведением из организма натрия и воды. Сольтеряющая форма является наиболее тяжелой формой дефицита 21-гидроксилазы. При сольтеряющей форме уже через 3–4 дня (иногда через 1–2 недели) после рождения как у мальчиков, так и у девочек появляется рвота, не связанная с кормлением, очень выраженная (иногда фонтаном), нарастает адинамия, вялость ребенка, отмечается слабое сосание груди, появляется диарея (не всегда), возможны нарушения сердечного ритма, при отсутствии адекватного лечения развивается коллапс, возможен летальный исход. Кожа у детей может быть гиперпигментирована.

Наряду с указанной симптоматикой отмечается нарушение полового статуса детей. У девочек (кариотип 46XX) отмечается выраженная вирилизация наружных гениталий (гипертрофия клитора, различной степени выраженности сращение половых губ, формирование пенильной уретры), внутренние половые органы не изменены. У мальчиков (кариотип 46XY) при рождении наружные половые органы сформированы правильно, может отмечаться небольшое увеличение полового члена. В последующем явления вирилизации нарастают как у мальчиков, так и у девочек, что приводит к ускоренному физическому развитию, преждевременному половому развитию у мальчиков, замедлению роста.

Данные лабораторных исследований: характерно снижение содержания в крови кортизола, альдостерона, натрия, хлоридов, увеличение содержания 17-гидроксипрогестерона, АКТГ, калия.

Лечение

Лечение сольтеряющей формы проводится так же, как лечение острой надпочечниковой недостаточности у детей с липоидной гиперплазией надпочечников (см. выше) — внутривенное введение водорастворимых препаратов гидрокортизона, изотонического раствора поваренной соли, 5% раствора глюкозы, прием препарата кортинефф. По мере стабилизации состояния пациента постепенно переводят на лечение препаратами гидрокортизона внутрь (препарат кортефф) и препаратом с минералокортикоидной активностью кортинефф.

И. И. Дедов и соавт. (2006) приводят следующие показания к применению кортинефф у детей с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников:

- развитие симптомов сольтеряющего криза;
- высокий уровень калия в крови при отсутствии симптомов потери соли;
- высокий уровень рениновой активности плазмы крови при нормальном уровне калия в крови и отсутствии симптомов потери соли.

Доза кортинефф составляет 0,05–0,3 мг/сут. У детей первого года жизни при минералокортикоидной недостаточности потребность в минералокортикоидах максимальна и составляет 0,1–0,3 мг в сутки, распределяется на три приема (в 7–00, 15–00, 23–00). Одновременно целесообразно обогащать рацион дополнительным количеством поваренной соли до 2 г в сутки. У детей старшего возраста доза кортинефф составляет около 0,05–0,15 мг в сутки и может быть распределена на 2 приема (в 8–00, 18–00).

Базисным методом лечения врожденной дисфункции коры надпочечников (всех форм, в том числе сольтеряющего варианта при дефиците 21-гидроксилазы) является применение глюкокортикостероидов. Они подавляют гиперсекрецию АКТГ и нормализуют продукцию андрогенов надпочечниками. Для детей с незакрытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальным глюкокортикостероидным препаратом является препарат гидрокортизона кортеф.

После ликвидации сольтеряющего криза пациент получает терапию препаратом кортеф внутрь. Первоначальная суточная доза гидрокортизона (кортеф), которая необходима для подавления избытка АКТГ у детей первого года может составлять даже 20 мг/м^2. Однако в последующем во избежание передозировки суточную дозу кортефа постепенно снижают, и обычно она составляет 10–15 мг/м^2. Рассчитанную суточную дозу делят на 3 приема в разных дозах (7–00, 15–00, 22–00).

У детей с завершенным ростом или с зонами роста, близкими к закрытию, И. И. Дедов и соавт. (2006) допускают применение продленных глюкокортикостероидов, обладающих более выраженным подавляющим эффектом на секрецию АКТГ. Суточная доза этих препаратов должна быть эквивалентна суточной дозе гидрокортизона (кортефа) 10–15 мг/м^2 (т. е. преднизолон — 2–4 мг/м^2, дексаметазон 0,25–0,35 мг/м^2 поверхности тела). И. И. Дедов и соавт. (2006) рекомендуют 1/3 суточной дозы преднизолона назначить в 7–00 утра и 2/3 дозы — перед сном в 22–00 (такое распределение дозы максимально подавляет секрецию АКТГ). Дексаметазон назначается однократно в вечерние часы.

Лечение глюкокортикостероидами и кортинеффом проводится практически пожизненно.

Коррекция нарушений полового развития проводится так же, как при вирильной форме (см. далее).

Вирильная форма дефицита 21-гидроксилазы

Вирильная форма является классической формой дефицита 21-гидроксилазы и обусловлена избыточной секрецией андрогенов корой надпочечников. Нарушение полового статуса (вирилизация наружных гениталий) является важнейшей особенностью сольтеряющей и особенно вирильной формы.

При рождении девочки (кариотип 46XX) имеют бисексуальное строение гениталий, что выражается в гипертрофии клитора, сращении больших половых губ разной степени выраженности. Иногда вирилизация гениталий у девочек настолько выражена при рождении, что их принимают за мальчиков и потом воспитывают соответственно как мальчиков.

Различают 5 степеней вирилизации наружных гениталий у девочек по Прадеру (Prader):

- 1 степень — гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище;
- 2 степень — гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ;
- 3 степень — гипертрофия клитора, четко сформирована его головка, сращение больших половых губ приводит к образованию урогенитального синуса (т. е. формированию единого мочеполового отверстия у основания клитора);
- 4 и 5 степень — достаточно выраженная гипертрофия клитора (он напоминает нормальный половой член), однако имеется его искривление вследствие фиксации к промежности, урогенитальный синус открывается на стволе гипертрофированного клитора или на его головке (пенильная уретра). Степень вирилизации наружных гениталий зависит от степени дефицита 21-гидроксилазы и характера мутаций гена CYP21.

У мальчиков (хромосомный набор 46 XY) при рождении наружные гениталии сформированы по мужскому типу, отмечается некоторое увеличение полового члена.

После рождения по мере увеличения возраста симптомы вирилизации нарастают как у мальчиков, так и у девочек. У мальчиков увеличиваются размеры полового члена (его величина превышает возрастные нормы), появляются эрекции.

У девочек увеличиваются размеры клитора, периодически отмечается его напряжение.

В первые 2 года жизни ребенка симптомы вирилизации могут быть выражены весьма умеренно или даже отсутствовать, но в последующем становятся отчетливыми. К 2—3-м годам (иногда в 1,5 года) у мальчиков и девочек появляются вторичные половые признаки, оволосение в области гениталий, acne vulgaris, становится более низким и грубым голос, отмечается гипертрофия мускулатуры.

Приблизительно в 9—11 лет закрываются зоны роста под влиянием избытка андрогенов, и дети остаются низкорослыми по сравнению со сверстниками, хотя в первые годы они опережают сверстников.

При поздно начатом лечении препаратами глюкокортикоидов как у мальчиков, так и у девочек возможно истинное преждевременное половое развитие, обычно это происходит у мальчиков в 13,5—14 лет, у девочек в 11,5—12 лет. Это сопровождается увеличением выраженности вторичных половых признаков у мальчиков и девочек, увеличением молочных желез у девочек и яичек — у мальчиков.

В постпубертатном периоде при отсутствии лечения глюкокортикоидами у девушек отсутствует регулярный менструальный цикл, яичники значительно уменьшены в размерах, часто отмечается поликистоз яичников. У юношей половая функция сохранена в большей степени, возможна половая жизнь, но очень часто имеется олигоспермия. Нередко наблюдается гипоплазия и гипофункция яичек.

В **диагностике** вирильной формы дефицита 21-гидроксилазы учитываются наряду с клинической картиной следующие лабораторные данные:

- высокое содержание в крови 17-гидрокси прогестерона (главный маркер дефицита 21-гидроксилазы);
- высокое содержание в крови надпочечникового андрогена андростендиона, нередко также тестостерона;
- высокая активность ренина плазмы и сниженное содержание в крови альдостерона (однако эти изменения могут быть выражены в меньшей степени, чем при сольтеряющей форме, где они значительно более демонстративны); отмечаются также нередко гипонатриемия, гиперкалиемия;
- снижение содержания кортизола в крови и повышение АКТГ.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Лечение вирильной формы дефицита 21-гидроксилазы

Основой лечения вирильной формой дефицита 21-гидроксилазы является лечение глюкокортикоидными препаратами, как при лечении других форм.

Глюкокортикостероиды, с одной стороны, восполняют дефицит кортизола, с другой стороны, уменьшают продукцию АКТГ и надпочечниковых андрогенов и выраженность симптомов вирилизации.

Препаратом выбора для детей с открытыми зонами роста является таблетированная форма гидрокортизона кортеф. В связи с коротким периодом полувыведения он оказывает минимальное супрессивное влияние на зоны роста ребенка в отличие от кортикостероидов с пролонгированным действием (преднизолон, дексаметазон). Лечение глюкокортикоидными препаратами при дефиците гидроксилазы проводится практически пожизненно при сольтеряющей вирильной форме в связи с постоянно присутствующим дефицитом кортизола.

В периоде новорожденности может развиваться выраженная клиника надпочечниковой недостаточности, и тогда лечение начинают с ударной дозы гидрокортизона гемисукцината 100 мг внутривенно, повторяя его введение 3–4 раза в сутки (до суточной дозы 400 мг), в последующем переходят на таблетированный прием.

Средние дозы гидрокортизона при приеме внутрь составляют 10–20 мг/м^2 в сутки (15–20 мг/м^2 для детей до 2 лет, 10–15 мг/м^2 или 0,6 мг/кг для более старших пациентов). Эти дозы превышают уровни физиологической секреции кортизола, которая составляет 6–7 мг/м^2 у детей старшего возраста и 7–9 мг/м^2 у новорожденных и грудных детей. Но вышеприведенные дозы гидрокортизона оправданы, так как они способны подавить гиперсекрецию андрогенов и предупредить развитие острой надпочечниковой недостаточности.

Согласно международному консенсусу по диагностике и лечению дефицита 21-гидроксилазы у детей, принятому в 2002 г. конгрессом Европейского общества педиатров-эндокринологов и обществом педиатров-эндокринологов США, рекомендуется распределить суточную дозу таблетированного гидрокортизона на 3 равных дозы и принимать через равные промежутки времени.

Л. Н. Самсонова (2013) указывает, что можно распределить дозу гидрокортизона согласно циркадному ритму секреции кортизола в норме (в 6.00 – 50%, в 14.00 – 15%, в 18.00 – 25%).

На фоне умеренных стрессовых ситуаций, нетяжелых интеркуррентных заболеваний без лихорадки целесообразно повысить суточную дозу гидрокортизона в 2 раза. При тяжелых заболеваниях с высокой температурой тела необходимо проводить парентеральную терапию гидрокортизоном (аналогично тому, как это было описано при лечении липоидной гиперплазии надпочечников).

При появлении симптоматики сольтеряющей формы подключается лечение препаратом кортинефф, вводятся внутривенно капельно солевые растворы (см. выше в разделе «Сольтеряющий вариант дефицита 21-гидроксилазы»).

После закрытия зон роста, а также в постпубертатном периоде возможно лечение препаратами глюкокортикостероидов более продленного действия с выраженным АКТГ-подавляющим эффектом: преднизолоном в суточной дозе 5–7,5 мг в 2 приема (1/3 дозы утром, 2/3 дозы перед сном) или дексаметазоном в средней суточной дозе 0,25–0,5 мг (однократно вечером).

В ходе лечения глюкокортикостероидами необходимо проводить контроль адекватности лечения у детей в возрасте до 2 лет каждые 3 месяца, в возрасте старше 2 лет — каждые 6 месяцев. Общепринятыми критериями адекватности лечения глюкокортикостероидами дефицита 21-гидроксилазы являются:

- отсутствие жалоб и клинической симптоматики надпочечниковой недостаточности;
- отсутствие прогрессирования проявлений андрогенизации;
- нормальные темпы роста детей;
- нормальная масса тела пациентов и отсутствие признаков передозировки глюкокортикостероидов;
- нормальные показатели темпов костного возраста;
- нормальные размеры надпочечников по данным ультразвукового исследования;
- нормальное содержание тестостерона и андростендиона;
- нормальный или высоконормальный уровень 17-гидроксипрогестерона в крови.

У пациентов с наступившим истинным преждевременным половым развитием предложено проводить лечение длительно действующим аналогом люлиберина (рилизинг-фактор для лютеинизирующего гормона) *трипторелином (диферелином)*. Под влиянием трипторелина снижаются до препубертатных значений уровни гонадотропинов и половых гормонов, отмечается регресс вторичных половых признаков и, что наиболее существенно, снижается скорость созревания и вероятность преждевременного закрытия зон роста, следовательно, значительно улучшается ростовой прогноз.

Трипторелин вводится внутримышечно 1 раз в 28 дней, доза зависит от массы тела; детям с массой тела более 30 кг вводится 3,75 мг трипторелина, при массе тела меньше 30 кг — половинная доза. Длительность лечения индивидуальна и зависит от выраженности эффекта, паспортного и костного возраста, предполагаемого конечного роста пациента.

Вне зависимости от строения наружных половых органов при дефиците 21-гидроксилазы дети с кариотипом 46XX воспитываются в женском поле. На первом году жизни в специализированных стационарах производится феминизирующая пластика наружных гениталий.

В пубертатном и постпубертатном периоде девушкам приходится проводить заместительную терапию женскими половыми гормонами.

Неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы

Эта форма дефицита 21-гидроксилазы встречается в популяции с частой 0,01—0,3% и, как правило, у женщин. При неклассической форме нет абсолютного дефицита 21-гидроксилазы, но активность ее снижена и может составлять 20—60% от нормальных значений. У новорожденных и детей раннего возраста признаков вирилизации нет, при рождении у девочек и мальчиков наружные половые органы сформированы правильно. В редких случаях у девочек может отмечаться небольшое увеличение клитора.

Наиболее частым проявлением неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы у детей является раннее появление лобкового и аксиллярного оволосения, возможно также ускорение роста и костного созревания, однако чаще всего конечный рост детей нормальный.

У девочек в пубертатном периоде и у взрослых женщин неклассическая форма (легкий дефицит 21-гидроксилазы) проявляется гирсутизмом, акне. В последующем возможны аменорея, бесплодие, развитие синдрома поликистозных яичников.

Явлений надпочечниковой недостаточности, как правило, нет.

Важнейшим лабораторным тестом, подтверждающим диагноз неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы, является повышение содержания в крови 17-гидроксипрогестерона.

Лечение неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы проводится так же, как лечение вирильной формы, но дозы глюкокортикоидов обычно ниже.

Дефицит 11-β-гидроксилазы (P450 c11)

Дефицит 11-β-гидроксилазы — форма врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная дефектами гена CYP11-B1, характеризующаяся нарушением синтеза кортизола, усилением синтеза надпочечниковых андрогенов и накоплением дезоксикортикостерона, что приводит к развитию артериальной гипертензии, женскому псевдогермафродитизму и вирилизации детей обоего пола (В. Л. Баранов, 2011).

Заболевание встречается с частотой 1 : 100 000 новорожденных среди представителей белой расы.

При дефиците 11-β-гидроксилазы (P450 c11) нарушено превращение 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-деоксикортикостерона в кортикостерон, что обусловливает затем дефицит альдостерона. Таким образом, при дефиците 11-β-гидроксилазы возникает дефицит кортизола и альдостерона. Дефицит кортизола вызывает по принципу обратной связи гиперсекрецию АКТГ и стимуляцию и гипертрофию коры надпочечников.

При дефиците 11-β-гидроксилазы наблюдается избыточное образование 11-дезоксикортикостерона, дегидроэпиандростерона и андростендиона (для синтеза этих стероидных соединений не требуется гидроксилирование в 11-м положении). Избыток андрогенов обусловлен значительно увеличенным образованием 17-гидроксипрогестерона и 17-гидроксипрегненолона.

Основными клиническими проявлениями дефицита 11-β-гидроксилазы (P450 c11) являются:

- синдром артериальной гипертензии, обусловленный минералокортикоидным эффектом избытка 11-дезоксикортикостерона;
- возможна пигментация кожи;
- вирилизация наружных половых органов; у девочек (кариотип 46XX) отмечается гипертрофия клитора, частичное или полное сращение половых губ, формирование пенильной уретры (женский псевдогермафродитизм); степень вирилизации наружных гениталий может быть весьма выражена, вследствие чего таких новорожденных девочек иногда регистрируют в мужском поле и далее воспитывают как мальчиков; патологии матки и яичников нет. Нарушения формирования наружных гениталий у мальчиков нет, но возможно увеличение полового члена. После рождения в связи с продолжающимся увеличением образования надпочечниковых андрогенов отмечается рост

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

полового члена у мальчиков, клитора у девочек, преждевременное оволосение, в возрасте 3–9–10 лет возможен ускоренный рост, а в возрасте 11–13 лет может наступить закрытие эпифизарных зон роста, что приводит в дальнейшем к низкорослости;
- в зрелом возрасте дефицит 11-β-гидроксилазы очень часто приводит к нарушению менструальной функции.

Описана неклассическая форма дефицита 11-β-гидроксилазы. Она встречается реже и по клинической картине напоминает неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы (см. выше). У девочек при неклассической форме дефицита 11-β-гидроксилазы выраженной вирилизации наружных гениталий может не быть, однако преждевременно может появиться в последующем оволосение в области половых органов и в подмышечных впадинах, в пубертатном и постпубертатном периодах появляется гирсутизм, в последующем — нарушения менструального цикла. У мальчиков неклассическая форма дефицита 11-β-гидроксилазы может проявиться синдромом преждевременного полового развития. При неклассической форме дефицита 11-β-гидроксилазы артериальная гипертензия может быть выражена умеренно или минимально или даже отсутствовать.

Данные лабораторных исследований

Для дефицита 11-β-гидроксилазы характерны следующие лабораторные сдвиги:
- значительное повышение содержания в крови 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола;
- повышенное содержание в крови андрогенов (прежде всего андростендиона, в меньшей мере — тестостерона);
- снижение содержания в крови кортизола, альдостерона, активности ренина;
- повышение в крови уровня АКТГ;
- гипернатриемия, гипокалиемия.

Для окончательной верификации диагноза дефицита 11-β-гидроксилазы необходим молекулярно-генетический анализ гена CYP11-B1.

Лечение дефицита 11-β-гидроксилазы

Лечение дефицита 11-β-гидроксилазы в целом аналогично лечению дефицита 21-гидроксилазы. Основа перманентной терапии — заместительная терапия глюкокортикостероидами, что приводит к нормализации секреции АКТГ, 11-дезоксикортикостерона и андрогенов, а также к снижению и даже нормализации артериального давления.

Методика лечения глюкокортикоидами полностью аналогична методике лечения при дефиците 21-гидроксилазы. В детском возрасте при открытых зонах роста препаратом выбора является таблетированный гидрокортизон, у взрослых пациентов возможно применение пролонгированных глюкокортикостероидов (преднизолона, дексаметазона).

У детей с дефицитом 11-β-гидроксилазы в ряде случаев может понадобиться доза гидрокортизона до 15–20 мг/м^2 поверхности тела для нормализации артериального давления.

И. И. Дедов и соавт. (2006) указывают, что во время лечения детей с дефицитом 11-β-гидроксилазы глюкокортикоидами возможно развитие минералокортикоидной недостаточности (синдром потери соли) в связи со снижением образования 11-дезоксикортикостерона на фоне дефицита альдостерона.

Лечение синдрома потери соли изложено ранее.

В некоторых случаях при наличии рефрактерной артериальной гипертензии проводится дополнительно лечение антигипертензивными препаратами.

Девочкам с вирилизацией наружных половых органов проводится хирургическая коррекция (феминизирующая пластика наружных гениталий).

Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы

В норме фермент 3β-гидроксистероиддегидрогеназа обеспечивает превращение прегненолона в прогестерон, 17-гидроксипрегненолона — в 17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерона в андростендион. В настоящее время известны две разновидности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы — фермент II типа представлен в надпочечниках и половых железах, фермент I типа — в жировой ткани. Основная роль в синтезе стероидных гормонов принадлежит 3β-гидроксистероиддегидрогеназе II типа. На коротком плече I хромосомы располагаются гены, кодирующие синтез этого фермента.

При дефиците 3β-гидроксистероиддегидрогеназы уменьшается или даже полностью прекращается синтез прогестерона, кортизола, альдостерона и половых гормонов, которые образуются дистальнее дегидроэпиандростерона. Синтез половых гормонов в гонадах также страдает.

Заболевание является достаточно редким.

Основные клинические проявления дефицита 3β-гидроксистероиддегидрогеназы:

- тяжелая надпочечниковая недостаточность с синдромом потери соли (может появиться уже в первый месяц жизни), симптоматика сходна с симптоматикой сольтеряющей формы при дефиците 21-гидроксилазы;
- гиперпигментация кожи;
- вирилизация наружных гениталий у генетических девочек (гипертрофия клитора, формирование урогенитального синуса), обычно вирилизация наружных гениталий у девочек соответствует II-III степени по Прадеру и обусловлена повышенным образованием дегидроэпиандростерона (он обладает слабой андрогенной активностью);
- у мальчиков имеет место недостаточное развитие наружных половых органов (недоразвиты кавернозные тела полового члена, гипоспадия, возможно даже развитие женского фенотипа), что обусловлено недостаточной андрогенной активностью дегидроэпиандростерона для полной андрогенизации наружных гениталий мальчика;
- в пубертатном и постпубертатном периодах у мальчиков отмечается увеличение периферической конверсии дегидроэпиандростерона в тестостерон в количестве, достаточном для формирования мужского фенотипа. Однако в периоде полового созревания может быть выраженная гинекомастия, иногда все-таки необходима заместительная терапия препаратами тестостерона в связи с недостаточным уровнем полового развития;
- у девочек в пубертатном и постпубертатном периодах формируются симптомы первичной эстрогеновой недостаточности, что требует заместительной терапии эстрогенами;
- существует также неклассическая форма недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы; при этом обычно отсутствует выраженная клиника надпочечниковой недостаточности и на первый план выступает вирилизация, обычно в пубертатном и постпубертатном периодах. У мальчиков вирилизация проявляется ускоренным ростом с последующей низкорослостью, увеличением полового члена; у девочек неклассическая форма проявляется гирсутизмом, акне, дисменореей, в последующем развитием синдрома поликистозных яичников, бесплодием.

Данные лабораторных исследований.Наиболее характерны следующие лабораторные изменения:

- увеличенное содержание в крови АКТГ, прегненолона, 17-α-гидроксипрегненолона, дегидроэпиандростерона;
- снижение содержания в крови кортизола, альдостерона, натрия;
- увеличение содержания в крови калия, высокая активность ренина плазмы крови.

Диагноз подтверждается выявлением мутаций в гене, кодирующем фермент 3β-гидроксистероиддегидрогеназу.

Лечение дефицита 3β-гидроксистероиддегидрогеназы

Основой лечения является лечение глюкокортикостероидными препаратами и минералокортикоидами (при наличии симптомов минералокортикоидной недостаточности). Лечение глюкокортикоидными препаратами проводится так же, как при дефиците 21-гидроксилазы (см. выше). Критерием адекватности дозы глюкокортикоидов является нормализация в крови содержания прегненолона, 17-α-гидроксипрегненолона, дегидроэпиандростерона. До закрытия зон роста применяют таблетированные формы гидрокортизона (кортеф), после окончания роста — возможно лечение преднизолоном, дексаметазоном (дозы указаны ранее). Минералокортикоидная недостаточность компенсируется препаратом кортинефф.

Мальчикам в случае нарушения половой дифференцировки может понадобиться маскулинизирующая пластика наружных гениталий. Взрослым пациентам мужского пола иногда требуется дополнительное лечение препаратами тестостерона.

Генетическим девочкам с вирилизацией наружных гениталий проводится хирургичекая коррекция (феминизирующая пластика), в пубертатном и постпубертатном периодах может понадобиться дополнительная терапия женскими половыми гормонами.

Дефицит оксидоредуктазы

Фермент P450-оксидоредуктаза — это флавопротеин, снабжающий молекулами кислорода все микросомальные ферменты семейства цитохрома P450 (P450 c21, P450 c17, P450 c19a1-ароматаза и P450 c51a1).

При недостаточности фермента P450-оксидоредуктазы нарушается функция надпочечников (обычно по типу дефицита 21-гидроксилазы и 17-гидроксилазы), половых желез, а в связи с недостаточностью ароматазы (P450 c51a1-ланостерол-14-α-деметилаза, необходима для нормального функционирования костной и хрящевой

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ткани) — нарушается развитие костно-хрящевой системы.

Заболевание развивается вследствие мутации гена POR, кодирующего синтез фермента Р450-оксидоредуктазы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Клинические проявления заболевания могут варьировать в зависимости от выраженности генетического дефекта.

У большинства пациентов клиническая картина характеризуется умеренно выраженными симптомами хронической надпочечниковой недостаточности (дефицит глюко- и минералокортикоидов). Дефицит ароматазы, участвующей в превращении тестостерона в эстрадиол, способствует тому, что у девочек наблюдается вирилизация наружных гениталий при рождении (нередко вплоть до ложного женского гермафродитизма). Прогрессирование вирилизма в постнатальном периоде не характерно. У мальчиков при рождении наружные половые органы либо сформированы правильно, либо имеются нерезко выраженные признаки мужского гермафродитизма.

В пубертатном периоде у мальчиков и девочек могут быть проявления гипогонадизма.

У многих пациентов имеется симптоматика синдрома Антли-Бисклера в виде поражения костно-хрящевой системы (брахицефалия, широкая переносица, узкая грудная клетка, плечелучевой синостоз и др. симптомы).

Данные лабораторных исследований:

- повышенное содержание в крови 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, прогестерона, прегненолона, дезоксикортикостерона и кортикостерона, АКТГ;
- снижение содержания в крови кортизола, дегидроэпиандростерона.

Лечение

Лечение при дефиците Р450-оксидоредуктазы заключается прежде всего в лечении надпочечниковой недостаточности (заместительная терапия глюко- и минералокортикостероидами). Дозировки препаратов зависят от выраженности клинической симптоматики. Индивидуально при необходимости выполняются корригирующие пластические операции наружных гениталий и заместительная терапия половыми гормонами.

108 Лечение феохромоцитомы и феохромоцитомового криза

Феохромоцитома (хромаффинома) — опухоль хромаффинной ткани, продуцирующая избыточное количество катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина), располагающаяся в мозговом слое надпочечников, симпатических ганглиях и (или) в параганглиях.

Согласно классификации эндокринных опухолей ВОЗ (2004), феохромоцитома — это опухоль из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, продуцирующая катехоламины — надпочечниковая параганглиома. Вненадпочечниковые опухоли симпатических и парасимпатических параганглиев классифицированы как вненадпочечниковые параганглиомы. В отличие от надпочечниковых и вненадпочечниковых симпатических параганглиом, парасимпатические параганглиомы (в основном локализующиеся в шейно-головном отделе) редко вырабатывают значительные, существенные с клинической точки зрения количества катехоламинов.

Распространенность феохромоцитом в популяции составляет 0,5–1 на 100 000 населения, заболеваемость — 1 на 1,5–2 млн. человек в год. Наиболее часто феохромоцитома развивается в возрасте 25–50 лет, однако заболеть может человек любого возраста, в частности, 10% среди пациентов, страдающих феохромоцитомой, составляют дети. Важно отметить, что среди пациентов с артериальной гипертензией частота выявления феохромоцитом колеблется от 0,1 до 0,7%. У 10–20% пациентов прослеживается семейно-наследственный характер заболевания.

Причины феохромоцитом, как и любой другой опухоли, окончательно не установлены.

В 80% случаев феохромоцитомы возникают спорадически, в 10–20% — имеют семейный характер и заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Известно, что феохромоцитомы могут быть проявлением следующих наследственных заболеваний, передающихся аутосомно-доминантным путем:

- синдром множественной эндокринной неоплазии 2 А-типа — синдром Сиппла (включает медуллярный рак щитовидной железы — у 80–100%, феохромоцитому — у 40%, гиперпаратиреоз — у 25% пациентов);
- синдром множественной эндокриной неоплазии 2Б-типа — синдром Горлина (включает медуллярный рак щитовидной железы — у 100%, феохромоцитому — у 50%, множественные невромы слизистых оболочек — у 100%, ганглионейроматоз желудочно-кишечного тракта — более чем у 40%, марфаноподобную внешность — у 75% пациентов);
- синдром Хиппеля-Ландау (сочетание у пациента феохромоцитомы, ангиоматоза сетчатки и гемангиобластомы мозжечка) — у 30–35% пациентов с семейными формами феохромоцитомы;
- болезнь Реклингаузена (нейрофиброматоз) — у 8–14% пациентов одновременно имеется генетически детерминированная феохромоцитома;
- синдром SDHD или SDHB — мутация хромосомных участков, ответственных за синтез D- или B-субъединицы сукцинат-дегидрогеназы, проявляется возникновением множественных функционирующих параганглиом — наблюдается в 32% случаев генетически детерминированных феохромоцитом.

В настоящее время установлены локализации мутации генов, вызывающих указанные генетические варианты хромоцитом, они представлены в табл. 108.1.

В 90% случаев феохромоцитома локализуется в надпочечниках, при этом в 90% в одном надпочечнике, в 10% случаев — в двух надпочечниках. В 10% случаев феохромоцитома имеет вненадпочечниковую локализацию:

- в симпатической цепочке по ходу брюшной аорты — 90% всех случаев вненадпочечниковой локализации;
- в органе Цукеркандля (скопление хромаффинной ткани кпереди от брюшной аорты в области нижней мезентериальной артерии) — в 5% случаев;
- в грудной полости (симпатические узлы заднего средостения, в аорте, в сердце) — 2% случаев;
- в области головы и шеи (зона яремных вен, каротидного синуса) — 0,1% случаев;
- в межпредсердной перегородке, в почках, предстательной железе, мочевом пузыре, стенке кишки, в печени, в поджелудочной железе, интраорбитально — менее 0,03% случаев.

Хромаффинные клетки относятся к АПУД-системе и при опухолевой трансформации секретируют в большом количестве не только катехоламины, но и другие активные амины и пептиды (серотонин, вазоактивный интестиналь-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 108.1. Генетические формы феохромоцитомы

Признаки	МЭН 2а	МЭН 2б	Болезнь Хиппеля-Ландау	SDH-синдром	Нейрофиброматоз I тип
Локализация мутации	RET-онкоген 10 хромосомы экзоны 10–11, 13–15	RET-онкоген 10 хромосомы, экзон 11	VHL-ген хромосомы 3	SDH-B-субъединица (1p35–36), SDH-D-субъединица (11q23)	NF1-хромосомы 7q11
Уд. вес	20 %	5 %	30–35 %	32–38 %	8–14 %
Локализация опухоли	Надпочечники (60% — двустороннее поражение)	Надпочечники (40% — двустороннее поражение)	Надпочечники (60% — двустороннее поражение), бр. полость	Надпочечники (60% — двустороннее поражение), бр. полость, средостение	Надпочечники, бр. полость
Другие поражения	Медуллярный рак ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз, кишечный ананглиоз	Медуллярный рак ЩЖ, множественные ганглионевромы, морфаноидные с-мы	Гемангиомы сетчатки, гемангиобластомы и нейробластомы ЦНС, поликистоз почек, рак ПЖ	Мутация в 6-м гене, кодирующем С-субъед. SDHC, вызывает развитие хемодектомы	Кожный нейрофиброматоз

SDH — сукцинатдегидрогеназа В или D-субъединица.

ный пептид, соматостатин и др.), и это объясняет разнообразие клинических проявлений феохромоцитомы.

Однако в подавляющем большинстве случаев феохромоцитома секретирует катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), и их действие на организм пациента является основой патогенеза заболевания.

Норадреналин и дофамин синтезируются в параганглиях, симпатических синапсах и мозговом веществе надпочечников. Под действием фермента фенил-этаноламина-N-метилтрансферазы (этот фермент присутствует только в мозговом веществе надпочечников) происходит превращение норадреналина в адреналин. В связи с этим синтез адреналина происходит только в мозговом слое надпочечников. 80–85% катехоламинов в мозговом веществе надпочечников в норме составляет адреналин, 15–20% — норадреналин. Биосинтез и метаболизм катехоламинов представлен на рис. 108.1.

Все **клинические проявления** феохромоцитомы обусловлены воздействием катехоламинов на рецепторы в различных органах и тканях.

Норадреналин и дофамин стимулируют преимущественно α-адренорецепторы, адреналин — α- и β-адренорецепторы, но преимущественно β-адренорецепторы.

Классификация феохромоцитомы включает локализацию, морфологию, особенности клинического течения и степени тяжести заболевания.

I. Локализация феохромоцитом:
 а) надпочечниковая (в 90% случаев),
 - двусторонняя (10–15%),
 - односторонняя;
 б) вненадпочечниковая:
 - в паравертебральных симпатических ганглиях,
 - внутри- и внеорганные скопления хромаффинной ткани;
 - glomus carotis, внутреннее ухо.

II. Этиология
 - спорадические формы (70–75%).
 - семейные формы (25–30%): синдромы множественной эндокринной неоплазии 2А и 2Б-типов, SDH-синдром, болезнь Хиппеля-Ландау, болезнь Реклингхаузена.

III. Особенности клинического течения
 1. Бессимптомная:
 - «немая» форма (отсутствие проявлений при жизни, артериальное давление и уровни катехоламинов нормальные);
 - «скрытая» форма (протекает с повышенным уровнем катехоламинов и нормальным артериальным давлением);

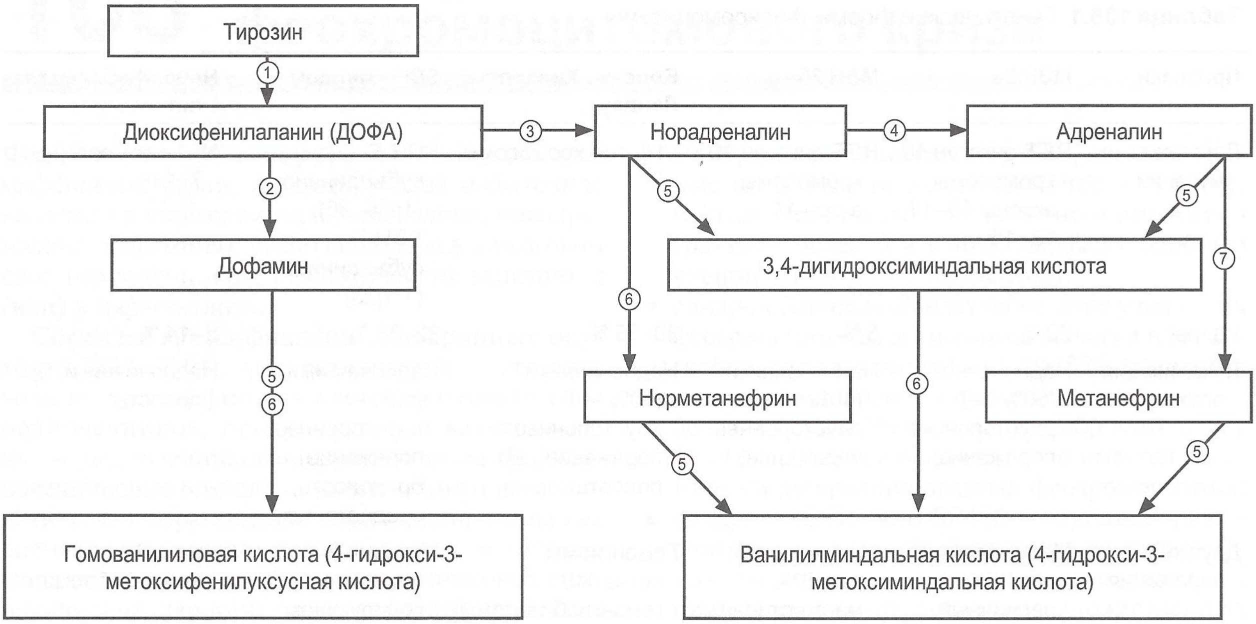


Рис. 108.1. Биосинтез и метаболизм катехоламинов.

2. Клинически выраженная форма:
 - пароксизмальная (кризовое течение артериальной гипертензии — у взрослых в 50% случаев);
 - персистирующая (с постоянной артериальной гипертензией — у взрослых в 50% случаев, у детей — в 90% случаев);
 - смешанная форма.
3. Атипичная форма:
 - гипотоническая форма;
 - феохромоцитома в сочетании с гиперкортицизмом.

IV. Тяжесть течения:
- легкое течение (с редкими кризами или бессимптомное);
- средней тяжести (частые кризы, отсутствие осложнений, патогенетически связанных с феохромоцитомой);
- тяжелое течение (наличие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы или почек, проявления тяжелого сахарного диабета).

V. Морфология:

а) доброкачественные феохромоцитомы;

б) злокачественные феохромоцитомы (феохромобластомы);

в) мультицентрические феохромоцитомы (являются результатом тотального генетического поражения мозгового слоя).

Клиническая симптоматика феохромоцитомы может быть сгруппирована в следующие синдромы:
- синдром артериальной гипертензии (пароксизмальной или постоянной);
- нейропсихический синдром (нервная возбудимость, психоэмоциональная лабильность, беспокойство, повышенная утомляемость, головные боли, парестезии);
- нейровегетативный синдром (потливость, ознобоподобный тремор, особенно при волнениях, стрессовых ситуациях, расширение зрачков);
- желудочно-кишечный синдром (часто боли в животе, тошнота, рвота);
- кардиальный синдром (нарушения сердечного ритма в виде синусовой тахикардии, иногда пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, в период феохромоцитомового криза возможно появление острой левожелудочковой недостаточности, стенокардии, даже инфаркта миокарда;
- эндокринно-обменный синдром (симптоматический сахарный диабет или нарушение

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

толерантности к глюкозе, нарушение половой функции у мужчин, менструального цикла у женщин), возможно снижение массы тела — обычно при длительном существовании феохромоцитомы.

Следует отметить, что длительно существующая феохромоцитома может вызвать развитие катехоламиновой кардиопатии (гипертрофической или дилатационной) с последующим развитием сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма (в том числе таких жизнеугрожающих аритмий, как желудочковая тахикардия и даже фибрилляция желудочков).

В некоторых случаях феохромоцитома может сопровождаться клинической симптоматикой синдрома гиперкортицизма и гиперкортизолемией. Чаще всего в таких случаях гиперкортицизм обусловлен эктопической продукцией адренокортикотропного гормона самой феохромоцитомой или сопутствующим медуллярным раком щитовидной железы (в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии).

Ведущее место в симптоматике феохромоцитомы занимает артериальная гипертензия, которая может быть пароксизмальной, постоянной и смешанной.

Пароксизмальный вариант артериальной гипертензии характеризуется гипертоническими кризами (см. далее) — этот вариант наблюдается у 1/3 больных с феохромоцитомой.

Постоянный вариант артериальной гипертензии наблюдается приблизительно у 26—28% больных с феохромоцитомой и характеризуется постоянно высоким артериальным давлением, периодически давление повышается еще больше, состояние пациента ухудшается, но типичного феохромоцитомового криза нет.

Приблизительно в 40—45% случаев наблюдается смешанный вариант артериальной гипертензии, когда на фоне постоянно высокого артериального давления возникают феохромоцитомовые гипертонические кризы.

Интересно отметить, что если феохромоцитома вырабатывает только дофамин или адреналин, артериальное давление может быть нормальным. Существует точка зрения, что избирательная гиперсекреция дофамина при нормальной секреции норадреналина и адреналина характерна для злокачественных феохромоцитом.

Как было указано, классическая (пароксизмальная) форма феохромоцитомы проявляется кризами.

Феохромоцитомовый криз

Феохромоцитомовый криз (катехоламиновый) — это резкое утяжеление течения феохромоцитомы, обострение ее симптоматики (прежде всего артериальной гипертензии), обусловленное массивным и быстрым выделением опухолью катехоламинов и поступлением их в кровь.

Развитие криза провоцируют:

- переохлаждение;
- физическое и эмоциональное перенапряжение;
- чрезмерное разгибание спины или наклон туловища в сторону опухоли;
- травма поясничной области;
- глубокая пальпация живота в проекции надпочечников;
- курение и прием алкоголя;
- применение инсулина, гистамина, симпатомиметиков;
- обильная еда;
- сильный смех, чихание.

Клиническая симптоматика феохромоцитомового криза

Кризы начинаются внезапно, но иногда за несколько минут или секунд до криза бывают головокружение, жар, онемение в руках и ногах.

На высоте криза проявляются следующие симптомы:

- интенсивная боль, сжимающие боли в области сердца, нередко боли в области живота неопределенной локализации, боли в поясничной области;
- снижение зрения (иногда даже временная потеря зрения);
- учащенное мочеиспускание;
- общее беспокойство, чувство страха, раздражительность, тремор, потливость, сердцебиения, боли в области сердца;
- бледность кожи лица (иногда, напротив, выраженное покраснение), иногда синдром Рейно, блеск глаз, расширение зрачков;
- судорожное сведение мышц верхних конечностей;
- частый пульс (до 160—170 ударов в минуту), реже брадикардия, при аускультации сердца — тахикардия, иногда аритмия;
- АД значительно повышено, причем АДс может повыситься до 200 и даже 300 мм рт. ст., диастолическое — до 180 мм рт. ст.;

- нередко криз сопровождается выраженной тошнотой, рвотой;
- возможны ишемические изменения ЭКГ;
- возможно значительное повышение температуры тела (иногда до 40°С);
- при исследовании крови выявляется лейкоцитоз, гипергликемия, реже — эозинофилия и лимфоцитоз;
- во время криза и вскоре после него в крови резко повышено содержание КА и увеличена их экскреция с мочой.

Криз заканчивается так же внезапно, как и начинается, АД нормализуется. В период окончания криза — профузное потоотделение, гиперсаливация, выделяется до 3—5 л светлой мочи с низкой относительной плотностью. После приступа — разбитость, общая слабость.

Феохромоцитомовый криз может осложниться **катехоламиновым шоком**, который характеризуется неуправляемой гемодинамикой, беспорядочной сменой выраженной АГ и гипотензией. Артериальная гипотензия может быть предшественником летального исхода, не корригируется сосудосуживающими средствами, глюкокортикоидами и противошоковыми мероприятиями. Развитие катехоламинового шока обусловлено внезапным изменением чувствительности адренорецепторов и нарушением механизмов инактивации метаболизма КА. Если энергичное медикаментозное лечение в течение 3—4 ч не купирует катехоламиновый шок, необходимо прибегать к оперативному удалению феохромоцитомы по жизненным показаниям.

При феохромоцитоме возможен **летальный исход** вследствие фибрилляции желудочков, кровоизлияния в мозг, острой левожелудочковой недостаточности с отеком легких.

Частота кризов различна: от 5—15 в день до 1 в течение нескольких месяцев. Продолжительность приступа — от нескольких минут до нескольких часов или даже дней, но чаще всего криз длится несколько минут.

Диагностика феохромоцитомового криза

Облегчают диагностику феохромоцитомового криза фармакологические пробы с α-адреноблокаторами:

- Проба с реджитином (фентоламином) — в пользу феохромоцитомы свидетельствует снижение АД не меньше чем на 35/25 мм рт. ст. через 2 мин. после в/в введения реджитана (фентоламина) в дозе 5 мг. Гипотензивный эффект может сохраняться в течение 10—15 мин. При гипертоническом кризе другого происхождения реджитиновая проба отрицательная.

Таблица 108.2. Нормальные показатели суточной экскреции катехоламинов и их метаболитов

Вещество	Содержание в норме
Адреналин, нмоль/сут	0,0–122
Норадреналин, нмоль/сут	72–505
Ванилилминдальная кислота, мг/сут	0,5–9,0
Дофамин, нмоль/сут	121,4–2425,2
Метанефрин мкг/сут	20,0–345,0
Норметанефрин, мкг/сут	30,0–440,0

- Проба с тропафеном — для феохромоцитомы характерно снижение АД не менее, чем на 60/40 мм рт. ст. через 2—3 мин. после в/в введения 10—20 мг тропафена. При АГ другого происхождения проба с тропафеном отрицательная.

К сожалению, указанные препараты обычно отсутствуют.

Важнейшим диагностическим тестом является высокая экскреция с мочой метанефрина и норметанефрина — продуктов метилирования адреналина и норадреналина. Определение производится методом иммуноферментного анализа в суточной моче, которую собирают с консервантом (с 10—15 мл 6N HCl).

Верхняя граница нормы содержания в плазме крови адреналина 95 пг/мл, норадреналина — 475 пг/мл. О наличии феохромоцитомы убедительно свидетельствует уровень адреналина более 500 пг/мл, норадреналина — более 2000 пг/мл.

Нормальные показатели суточной экскреции катехоламинов и их метаболитов представлены в табл. 108.2.

Особое значение в диагностике феохромоцитомы придается резко повышенной экскреции ванилилминдальной кислоты в трехчасовой порции мочи, собранной после гипертонического криза.

Купирование феохромоцитомового криза

Купирование феохромоцитомового криза производится следующим образом.

1. Необходимо **немедленно поднять головной конец кровати**, чтобы вызвать ортостатическое снижение уровня артериального давления.

2. Внутривенно вводят **α-адреноблокаторы**, чаще всего фентоламин (реджитин) или тропафен. Оба препарата блокируют как постсинаптические α1-, так и пресинаптические α2-адренорецепторы. Таким образом, они устраняют влияние избытка катехоламинов и снижают артериальное давление.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Фентоламин вводят внутривенно в дозе 2—4 мг в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида каждые 5 мин. до купирования криза (фактически до снижения артериального давления). Зарубежные фирмы выпускают фентоламин в ампулах для инъекций под названием фентоламина метансульфонат.

Вместо фентоламина можно вводить внутривенно 1—2 мл 2% раствора тропафена в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида каждые 5 мин. до купирования криза.

При отсутствии фентоламина и тропафена можно воспользоваться внутривенным введением α-адреноблокатора и нейролептика дроперидола 0,25% раствора 2—4 мл в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия под контролем артериального давления.

При снижении и стабилизации артериального давления α-адреноблокаторы продолжают вводить внутримышечно в прежней дозе каждые 2 или 4 часа в течение суток. Затем переходят на прием фентоламина внутрь по 25—50 мг (1—2 таблетки) каждые 3—6 ч и не отменяют их до операции. Для перорального приема можно вместо фентоламина использовать α-адреноблокатор *пирроксан* в таблетках по 0,015 мг по 1—2 таблетки 3—4 раза в день или *празозин* (*минипрес, адверзутен, пратсиол*) в таблетках по 0,001 или 0,005 г в суточной дозе от 6 до 15 мг в зависимости от уровня артериального давления. Празозин является избирательным блокатором постсинаптических α1-адреноблокаторов, активно снижающим артериальное давление. Достоинством празозина является то, что он не вызывает выраженной тахикардии. Можно применять также α-адреноблокаторы длительного действия *доксазозин* 2—4 мг 1 раз в день внутрь.

3. Препаратом второго ряда для купирования феохромоцитомового криза принято считать нитраты, в частности, нитропруссид натрия. Его применяют внутривенно капельно, 50 мг растворяют в 250 мл 5% раствора глюкозы (концентрация 200 мкг/мл, 1 капля раствора содержит 10 мкг препарата). Начальная скорость введения 0,5 мкг/кг/мин (3—4 капли в мин.), затем постепенно повышают до 2 мкг/кг/мин. Вводят до купирования криза. Нитропруссид может оказать токсическое влияние на миокард, печень, почки.

При отсутствии нитропруссида можно применить внутривенное капельное введение нитроглицерина (4 мл 1% раствора в 400 мл 5% раствора глюкоза; концентрация 100 мкг/мл, 1 капля = 5 мкг). Начальная скорость введения 5 кап/мин (25 мкг/мин). Затем скорость введения увеличивается на 2 капли в 1 мин. каждые 5—10 мин. до достижения оптимального уровня артериального давления.

4. В ряде случаев при лечении феохромоцитомового криза применяются **β-адреноблокаторы**. Однако следует помнить, что β-адреноблокаторы можно применять только после предварительного введения α-адреноблокаторов, в противном случае артериальное давление повысится еще больше (блокада β-рецепторов повышает активность α-адренорецепторов).

Показаниями к назначению β-адреноблокаторов являются выраженная тахикардия, аритмия. Внутривенно вводят 1—2 мл 0,1% раствора *анаприлина (обзидана)* в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5—10 мин. При необходимости введение можно повторять под контролем артериального давления. Суммарная доза не должна превышать 5—10 мг. В дальнейшем переходят на прием препарата внутрь по 20—40 мг 3—4 раза в день.

β-адреноблокаторы уменьшают влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему и организм в целом, уменьшают тахикардию, купируют аритмию, снижают артериальное давление. В настоящее время при лечении феохромоцитомового криза предпочтение отдается внутривенному введению *лабетолола (трандата)* — некардиоселективного вазодилатирующего β-адреноблокатора, его вводят внутривенно струйно 20 мг в течение 2 мин., затем по 20—80 мг повторно каждые 10—15 мин. болюсами до гипотензивного эффекта (максимальная общая доза не более 600 мг).

Начало действия — через 2—5 мин., длительность — 3—6 часов.

Применение β-адреноблокаторов, особенно внутривенное их введение, должно осуществляться под тщательным электрокардиографическим контролем.

5. В последние годы для лечения феохромоцитомового криза применяют **урапидил (эбрантил)**. Эбрантил (урапидил) — гипотензивный препарат со следующими механизмами действия:

- блокирует постсинаптические альфа-1-адренорецепторы, благодаря чему снижается периферическое сопротивление;
- слабый β-адреноблокирующий эффект;
- оказывает влияние на центральный механизм регуляции сосудистого тонуса;
- блокирует вазоконстрикцию, вызываемую альфа-2-адренорецепторами.

Эбрантил сбалансированно снижает АДс и АДд, не вызывает рефлекторной тахикардии и ортостатических явлений, увеличивает сниженный минутный объем сердца.

Форма выпуска: раствор для в/в введения 5 мг/мл по 5 мл и по 10 мл в ампуле. Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная

и тяжелая степень АГ; управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции.

Способ применения: в/венно струйно или путем длительной инфузии — лежа.

Методика применения при гипертоническом кризе:

а) в/в струйно — 10–50 мг препарата (2–10 мл) медленно вводят в/в под контролем АД. Снижение АД ожидается в течение 5 минут после введения. В зависимости от терапевтического эффекта возможно повторное введение препарата;

б) в/в капельно — 250 мг препарата (10 ампул по 5 мл или 5 ампул по 10 мл) добавляют к 500 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы (1 мг = 4 капли = 2,2 мл), максимальная начальная скорость введения 2 мг/мин. Скорость капельного введения зависит от показателей АД.

Возможные побочные эффекты:

- обусловлены резким падением АД при очень быстром вливании препарата (тахикардия, аритмия, чувство сдавления в груди, одышка, головокружение, потемнение в глазах, тошнота, потливость), но быстро исчезают в течение нескольких минут после прекращения введения препарата;
- при резком падении АД может понадобиться проведение в/в инфузионной терапии для увеличения ОЦК.

6. Если изложенные мероприятия не купируют феохромоцитомовый криз в течение 2–3 часов, необходимо проводить **экстренное хирургическое лечение** — удаление феохромоцитомы, потому что в этой ситуации криз усугубляется «катехоламиновым шоком», состоянием неуправляемой гемодинамики и это ведет к летальному исходу.

Состояние «неуправляемой гемодинамики» характеризуется быстрой и частой сменой гипертензивных и гипотензивных кризов, плохо поддающихся лечению. Далее возможно развитие тяжелой артериальной гипотензии, не поддающейся лечению преднизолоном, вазопрессорными аминами, полиглюкином, противошоковыми средствами.

После удаления опухоли производится коррекция гиповолемии внутривенным капельным введением плазмозаменяющих растворов в количестве до 1,5–2 л в сутки.

Диагностика феохромоцитомы

Диагноз феохромоцитомы должен быть заподозрен у всех больных (особенно молодых) с артериальной гипертензией, резистентной к лечению обычными гипотензивными препаратами, и в тех случаях, когда на фоне АГ развивается ортостатическая гипотензия, а также при наличии симптомов гиперметаболизма (тахикардия, тремор, потливость).

Пароксизмальную форму феохромоцитомы следует заподозрить при приступах, возникающих спонтанно или при пальпации живота, стрессовой ситуации, сопровождающихся высокой АГ с симптомами гиперактивности симпатической нервной системы, гипергликемией и нейтрофильным лейкоцитозом. Пароксизм может быть спровоцирован гипотензивными препаратами — ганглиоблокаторами, гуанитидином.

Сходную симптоматику с пароксизмальной формой феохромоцитомы могут иметь менопаузальные приливы и гипоталамический синдром, а постоянная форма феохромоцитомы может напоминать тиреотоксикоз.

Наиболее важные лабораторные исследования для диагностики феохромоцитомы

- Катехоламины внутри опухолевых клеток метаболизируются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин). Внутриопухолевый процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно и не зависит от времени выброса катехоламинов в сосудистое русло.
- **Свободные метанефрины плазмы отражают уровень свободных метаболитов, произведенных опухолью.**
- **Фракционированное определение метанефринов (т. е. раздельное определение метанефрина и норметанефрина) в моче или плазме обладает наибольшей диагностической чувствительностью** по отношению к изначальному (т. е. истинному опухолевому) количеству катехоламинов.
- Метанефрины плазмы определяются в свободной форме (как и при продукции опухолью), мочевые фракции представлены конъюгированными сульфатными формами в результате реакции с желудочно-кишечными ферментами.
- **Определение общей концентрации метанефринов (метанефрина и норметанефрина) в плазме и конъюгированных метанефринов в моче — самый надежный метод диагностики феохромоцитомы.** Даже при невысоком уровне катехоламинов в крови уровень метанефринов в крови при феохромоцитоме всегда повышен. Метанефрины устойчивы в течение 24 ч, поэтому их

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 108.3. Нормальные показатели суточной экскреции катехоламинов и их метаболитов

Вещество	Содержание в норме
Адреналин, нмоль/сут	0,0–122,0
Норадреналин, нмоль/сут	72,0–505,0
Ванилилминдальная кислота, мкмоль/сут	2,7–45,0
Дофамин, нмоль/сут	121,4–2425,2
Гомованилиновая кислоты, мкмоль/сут	1,52–26,3
Метанефрин, мкг/сут	20,0–345,0
Норметанефрин, мкг/сут	30,0–440,0

Таблица 108.4. Нормальные показатели содержания метанефринов в плазме

Вещество	Содержание в норме
Метанефрин общий	< 0,5 нмоль/л < 165пг/мл
Норметанефрин общий	< 0,9 нмоль/л < 165 пг/мл
Метанефрин свободный	< 61 пг/мл
Норметанефрин свободный	< 112 пг/мл
Адреналин	< 100 пг/мл
Норадреналин	< 600 пг/мл

определение не связано по времени с моментом выброса гормонов опухолью. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью (до 98%).

- Определение свободных КА в плазме. Метод недостаточно надежен из-за быстрого разрушения катехоламинов (в течение 10–15 с), а также из-за низкой специфичности.
- Определение концентрации КА (адреналина, норадреналина) или их метаболитов (ванилилминдальной и гомованилиновой кислот) в моче, собранной за сутки или за 3 ч, прошедших после начала приступа. Метод недостаточно специфичен.
- Провокационные пробы (гистамин, глюкагон, метаклопрамид, физическая нагрузка) и подавляющие пробы (клонидин, фентоламин) сопряжены с большим количеством осложнений, поэтому используются крайне редко.
- Важнейшим диагностическим тестом считается высокая экскреция с мочой метанефрина и норметанефрина — продуктов метилирования адреналина и норадреналина. Определение производится методом иммуноферментного анализа в суточной моче, которую собирают с консервантом (10–15 мл 6N HCl).
- **Большое диагностическое значение придается резко повышенной экскреции ванилилминдальной кислоты в трехчасовой порции мочи, собранной после гипертонического криза.**
- Определение содержания в крови адреналина и норадреналина. Верхняя граница нормы содержания в плазме крови адреналина 95 пг/мл, норадреналина — 475 пг/мл. О наличии феохромоцитомы убедительно свидетельствует уровень адреналина более 500 пг/мл, норадреналина более 2000 пг/мл (см.табл. 108.3 и 108.4).
- Общий анализ крови: характерны нейтрофильный лейкоцитоз, умеренный эритроцитоз (из-за стимуляции избытком КА секреции эритропоэтина почками), увеличение гематокрита (из-за уменьшения массы циркулирующей крови).
- Состояние углеводного обмена: гипергликемия натощак или нарушение теста на толерантность к глюкозе.
- Увеличение свободных КА в сыворотке крови и их метаболитов (метанефрина, норметанефрина, ванилилминдальной кислоты) в суточной моче, увеличение метанефрина и норметанефрина в крови. Экскреция этих метаболитов превышает норму в 10 и более раз. Особое значение придается определению экскреции метанефрина (метаболита адреналина) и норметанефрина (метаболита норадреналина).
- При вненадпочечниковых феохромоцитомах, не синтезирующих адреналин, в суточной моче увеличено количество свободного норадреналина и его метаболита норметанефрина, а количество адреналина и его метаболита метанефрина нормальное. Злокачественные феохромоцитомы секретируют много допамина, поэтому с мочой секретируется много допамина и его метаболита гомованильной кислоты.

Провокационные тесты в диагностике феохромоцитомы

- **Глюкагоновый тест.** Проводится для диагностики пароксизмальной феохромоцитомы с редкими пароксизмами. Глюкагон стимулирует секрецию опухолью катехоламинов и развитие пароксизма.

 Методика теста: 1 мг глюкагона вводится в/в. В ответ на это более чем у 90% больных возникает пароксизм. В течение первых 3 минут по-

сле введения глюкагона АДс и АДд повышается более чем на 30–40 мм рт. ст. и появляются клинические признаки феохромоцитомового криза. При выполнении теста надо иметь наготове препараты α-адреноблокаторов.

- **Гистаминовый тест** также провоцирует развитие криза, но в настоящее время его не применяют в связи с резким повышением АД и очень плохой переносимостью теста.

Подавляющие тесты в диагностике феохромоцитомы

- **Клонидиновый тест**. Клонидин подавляет секрецию адреналина и норадреналина мозговым слоем надпочечников в норме, но не подавляет их секрецию у лиц с феохромоцитомой.
 Методика теста: за 10 мин. до введения клонидина берут кровь из вены для определения в ней концентрации КА. Затем больной принимает 0,3 мг клонидина внутрь и через 3 часа вновь берут кровь. У здоровых лиц после применения клонидина содержание НА и А в сыворотке крови снижается по сравнению с исходными данными. У больных феохромоцитомой снижения не происходит.
- **Тест с фентоламином** проводится в случае подозрения на феохромоцитому, когда лабораторные данные сомнительны.
 Методика теста: в течение 1 мес. проводится лечение фентоламином. Учитываются клинические данные, показатели АД, частота пароксизмов. Хороший эффект лечения подтверждает диагноз феохромоцитомы.

Инструментальные методы в диагностике феохромоцитомы

- **УЗИ надпочечников** — чувствительность 80–95%.
- **КТ/МРТ надпочечников** — чувствительность 96-98%. При проведении МРТ отличительной особенностью феохромоцитомы по сравнению с другими опухолями надпочечников является то, что на Т2-взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность сигнала.
- **При неясной локализации опухоли** (вненадпочечниковое расположение хромаффинном) обязательны исследования:
 - УЗИ сердца (перикарда);
 - УЗИ мочевого пузыря;
 - МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах;
 - КГ грудной клетки.

Дополнительные способы выявления нетипичной локализации опухоли:

- сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным изотопами йод-123 или йод-131. Это соединение концентрируется в клетках хромаффинной ткани в зоне опухоли в виде очага гиперфиксации:
- позитронно-эмиссионная томография с (18F)-дигидрооксифенилаланином или 2-(фтор-18) фтор-2-дезокси-D-глюкозой. Данное исследование при высокой специфичности имеет преимущество по сравнению со сцинтиграфией с метайодбензилгуанидином за счет более высокой чувствительности;
- применение накопительных методов (сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином и позитронно-эмиссионная томография) показано при подозрении на множественное поражение, нетипичную локализацию феохромоцитомы, при диагностике метастазов.

Оперативное лечение и лучевая терапия

Самым эффективным и радикальным методом лечения катехоламинпродуцирующих опухолей является хирургический. Необходимый объем операции при одностороннем поражении — односторонняя адреналэктомия, при двустороннем — тотальная адреналэктомия. Органосохраняющие операции при одностороннем поражении не имеют смысла, при двустороннем поражении — с высокой вероятностью приводят к рецидиву заболевания.

Применяются эндоскопические методы, однако малоинвазивные вмешательства при феохромоцитоме находятся в фазе освоения методики.

После тотальной (двусторонней) адреналэктомии организм лишается источника эндогенных кортикостероидов, и через 5–10 ч после операции развивается надпочечниковая недостаточность. Такие больные нуждаются в пожизненной заместительной терапии кортикостероидными средствами.

Лучевая терапия опухолей из хромаффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной. Все более многочисленными становятся сообщения об успешном лечении метастазов феохромоцитомы с помощью мета-^{131}I-бензилгуанидина.

Предоперационная подготовка

- Проведение предоперационной подготовки блокаторами α-рецепторов показано в группе больных с тяжелой формой феохромоцитомы, то есть при наличии частых гипертонических

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

кризов, выраженных гиповолемических расстройств, сердечно-сосудистых и церебральных осложнений или нарушений функции почек.

- Применяются разнообразные селективные и неселективные блокаторы, как α-, так и β-адренорецепторов с различной продолжительностью действия. Назначение β-блокаторов возможно после предварительного применения α-адреноблокаторв и достижения его эффекта. При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное повышение АД.
- **Создание психического покоя, нормализация сна непосредственно перед операцией** — назначение седативных и снотворных препаратов.
- **В/в капельное введение 1 л плазмозаменителей под контролем ЦВД**, что позволяет увеличить ударный и сердечный индексы и предупредить развитие послеоперационной гипотонии.

Особенности анестезии и контроля гемодинамики при операции

- Основной метод лечения феохромоцитом — хирургическое удаление опухоли вместе с надпочечником.
- Препаратом выбора для проведения анестезии у больных с феохромоцитомой считают пропофол (диприван), гексобарбитал (гексенал), тиопентал натрия, диазепам (седуксен), фентанил.
- В настоящее время применяют современные ингаляционные анестетики: энфлюран, изофлюран, свофлюран. Это мощные анестетики, лишенные аритмогенного эффекта.
- Для эффективного контроля за интраоперационной гемодинамикой применяют препараты с быстрым гипотензивным эффектом и ультракоротким сроком действия. На современном этапе наиболее предпочтительно применение α-блокаторов фентоламина, троподифена или периферического вазодилататора нитропруссида натрия.
- Нарушения сердечного ритма купируются β-адреноблокаторами, оптимальным является препарат ультракороткого действия — эсмолол. При желудочковых нарушениях сердечного ритма показано применение лидокаина.
- В рамках подготовки к операции или при невозможности хирургического лечения (в этом случае указанные ЛС принимают постоянно):
 - *доксазозин* внутрь 1 мг 1–2 раза в сутки, при необходимости (сохранение кризов, АД > 160/90 мм рт. ст.) дозу увеличивают на 1–2 мг каждые 1–2 недели до максимальной дозы 16 мг/сут перед операцией или пожизненно, *или*
 - *празозин* внутрь 1 мг 2–3 раза в сутки, при необходимости (сохранение кризов, АД > 160/90 мм рт. ст.) дозу увеличивают на 1–2 мг 1 раз в неделю до 3–8 мг 2 раза в сутки перед операцией или пожизненно, *или*
 - *пироксан* внутрь 15–30 мг 2 раза в сутки, при необходимости (сохранение кризов, АД > 160/90 мм рт. ст.) дозу увеличивают 1 раз в неделю до максимальной 180 мг/сут перед операцией или пожизненно, *или*
 - *феноксибензамин* внутрь 10 мг 2 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают до 20–40 мг/сут, дозируется по гипотензивному эффекту, перед операцией или пожизненно

 ±
 - *β-адреноблокаторы.*

Медикаментозное лечение феохромоцитомы

Препарат *α-метилпаратирозин (метирозин, демсер)* блокирует тирозинкиназу, регулирующую синтез КА. Назначают в начальной дозе 250 мг 4 раза в сутки с последующим возможным увеличением дозы до 4,0 г в сутки. Побочные эффекты: возможность пролонгированной интра- и послеоперационной гипотонии, психастенические проявления, в связи с чем применение для предоперационной подготовки ограничено. α-метилпаратирозин считается средством выбора при лечении метастазов феохромоцитомы.

- При тахикардии и нарушениях сердечного ритма возможно применение *кардиоселективных β-адреноблокаторов*, но только после достижения α-блокирующего эффекта.
- Перед операцией пролонгированные α-адреноблокаторы и препараты, влияющие на синтез катехоламинов, необходимо отменить.
- Новые перспективные методы лечения феохромоцитомы: ингибиторы белка теплового шока 90, человеческая теломераза обратной транскриптазы (при неоперабельной феохромоцитоме).

Осложнения и побочные эффекты лечения

На начальном этапе применения α-адреноблокаторов может быть значительная постуральная артериальная гипотония.

Ошибки и необоснованные назначения

- Неоправдана отмена пролонгированных α-блокаторов (феноксибензамина, доксазозина) или

уменьшение их дозы при развитии в начале применения ортостатической артериальной гипотонии. Этот эффект связан с исходным, патогенетически обусловленным дефицитом ОЦК, а не прямым действием ЛС. В начале приема указанных средств необходимо соблюдение строгого постельного режима в течение 2–3 дней, после чего происходит компенсация явлений гиповолемии. Дозу ЛС необходимо ежедневно постепенно повышать до достижения вышеуказанных критериев эффективности лечения.
- Наиболее тяжелой категорией больных являются пациенты со стойкой артериальной гипотонией или тенденцией к гипотонии в межприступном периоде. У этих больных пероральные α-адреноблокаторы пролонгированного действия являются средством выбора, которое позволяет избежать состояния «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока. Наличие исходной гипотонии зачастую ошибочно считают противопоказанием к применению α-адреноблокаторов. В качестве аргумента фигурирует опасность усугубления гипотензивного эффекта.
- При нормальном или умеренно повышенном АД и наличии тахикардии типичной ошибкой является назначение β-адреноблокаторов без предварительного (или одномоментного) приема α-адреноблокаторов. В результате возможно парадоксальное увеличение тяжести и частоты гипертонических кризов.

Диспансерное наблюдение и прогноз

- После удаления феохромоцитомы показано наблюдение эндокринолога, онколога и кардиолога.
- Исследование суточной экскреции метанефринов дважды в течение года, далее ежегодно в течение 5 лет.
- При подозрении на рецидив — сцинтиграфия с метайодбензилгуанетидином.
- Прогноз — при своевременном удалении одиночной спорадической феохромоцитомы благоприятный, в случае невозможности радикального лечения — сомнительный.

Прогноз при злокачественных феохромоцитомах

- Длительность жизни зависит от локализации метастатического процесса. Краткосрочная выживаемость (< 5 лет) у пациентов с метастазами в печени и легких, долгосрочная выживаемость отмечается при метастатическом поражении костей. Пятилетняя выживаемость составляет 34–60%. Плохой прогноз определяет необходимость выделения группы больных с уже существующими и вероятными метастазами. В настоящее время при выявленной первичной опухоли нет ни одного надежного маркера злокачественности, кроме мутации SDHB.
- Уменьшение размера опухоли смягчает клинические проявления, однако влияние на выживаемость не доказано. Хирургическое уменьшение объема опухолевого поражения может облегчить последующую радиотерапию и/или химиотерапию. Дистанционная лучевая терапия и радиочастотная абляция — альтернативные методы при лечении костных метастазов. Химиотерапия с комбинацией циклофосфамид-винкристин-дакарбазин может дать регресс опухоли и клиническое улучшение у 50% пациентов, но результат лечения краткосрочный. Единственный метод, являющийся действенным дополнением к хирургическому лечению злокачественных феохромоцитом — терапия МИБГ-131I.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

109 Лечение акромегалии

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропного гормона) у лиц с законченным физиологическим ростом, характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной системы, периферических эндокринных желез и различными метаболическими нарушениями (Российские рекомендации «Акромегалия», Москва, 2013).

В. С. Пронин и В. В. Потемкин (2013) указывают, что средний возраст пациента при постановке диагноза акромегалии составляет 40-55 лет. Чаще всего акромегалией заболевают в возрасте 20-40 лет, но, конечно, заболевание может наблюдаться и после 40-50 лет.

Заболеваемость акромегалией составляет от 50 до 70 случаев на 1 млн. населения (А. С. Аметов, Е. В. Доскина, 2010). В. С. Пронин и В. В. Потемкин (2013) приводят цифры от 16 до 120 случаев на 1 млн. населения.

Заболевают акромегалией с одинаковой частотой мужчины и женщины.

Наряду с акромегалией существует и другое заболевание, обусловленное гиперпродукцией гормона роста — гигантизм.

Гигантизм — нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона, развивающееся у детей и подростков с незаконченным физиологическим ростом, проявляющееся пропорциональным увеличением костей скелета, мягких тканей, внутренних органов и патологически высоким ростом, превышающим 200 см для мужчин и 190 см для женщин.

Гигантизм чаще проявляется в возрасте 10-15 лет. После закрытия зон роста гигантизм, как правило, трансформируется в типичную акромегалию.

Выделяют также гигантизм акромегалический — гигантизм у пациентов с акромегалией, что обусловлено гиперпродукцией соматотропного гормона в пубертатном периоде и появлением при этом характерных акромегалоидных черт лица и других признаков акромегалии.

Этиология акромегалии

I. Спорадическая опухоль гипофиза (соматотропинома)

Аденома гипофиза (соматотропинома) с автономной гиперсекрецией соматотропного гормона (гормона роста) является самой частой причиной акромегалии (90-95% всех случаев). Опухоль развивается из соматотрофов — клеток передней доли гипофиза, в норме вырабатывающих соматотропный гормон. В основе развития соматотропином лежит моноклоновая экспансия клеток, в которых произошли соматические мутации.

Наиболее часто опухоль гиперсекретирует только соматотропин, реже выявляются смешанные аденомы гипофиза, вырабатывающие не только соматотропин, но и другие гормоны передней доли гипофиза: тиреотропный, адренокортикотропный, пролактин, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны.

II. Эктопические опухоли, секретирующие соматотропин

Эктопические опухоли, секретирующие соматотропин, располагаются вне гипофиза.

Они могут иметь локализацию эндокраниальную (опухоль глоточного и сфеноидального синуса) или экстракраниальную (опухоль поджелудочной железы, легких, средостения, кишечника, яичек, яичников и др.).

III. Опухоли гипоталамуса, гиперсекретирующие соматолиберин

Это очень редкая причина акромегалии (< 1% всех случаев акромегалии). Речь идет о таких опухолях гипоталамуса, как гамартома, ганглионевринома и др. Эти опухоли секретируют большое количество соматолиберина (соматотропин-рилизинг гормона), который интенсивно стимулирует продукцию соматотропина передней долей гипофиза, что приводит к развитию акромегалии.

IV. Эктопические опухоли, гиперсекретирующие соматолиберин

Приблизительно у 1% пациентов с акромегалией заболевание бывает обусловлено гиперсекрецией соматолиберина эктопическими опухолями, расположенными экстракраниально (карцинома поджелудочной железы, мелкоклеточный рак легких, карцинома щитовидной железы, карциноид в

различных отделах желудочно-кишечного тракта и др.). Под влиянием соматолиберина, продуцируемого этими опухолями, стимулируется секреция передней долей гипофиза соматотропина, что приводит к развитию акромегалии.

V. Синдромы генетических нарушений, проявляющиеся гиперсекрецией соматотропина и акромегалией

1. *Изолированная семейная акромегалия*

 Обычно в семье выявляется два или более случаев акромегалии, при этом нет симптомов МЭН-1 или синдрома Карней (см. далее). Семейная акромегалия обусловлена мутацией белка AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein), взаимодействующего с рецептором к соматотропину. Семейная форма акромегалии развивается в молодом возрасте (в 50% случаев в детском и юношеском возрасте) преимущественно у мужчин. Обычно у всех пациентов выявляется аденома гипофиза больших размеров, характерен быстрый ее рост, часто инвазивный. Характерно быстрое выпадение гонадотропной функции. Семейная акромегалия отличается наклонностью к рецидивированию и часто резистентностью к лечению.

2. *Синдром Мак-Кьюна-Олбрайтса*

 В основе развития этого синдрома лежит мутация гена GNAS1, локализованного на хромосоме 2q13.2.

 Составными компонентами синдрома являются:

 - преждевременное половое развитие;
 - фиброзная дисплазия костей;
 - локальная дермопатия (появляются пятна на различных участках кожи цвета кофе с молоком);
 - у 20% развивается акромегалия, обусловленная избыточной продукцией соматотропина (у 1/3 этих пациентов выявляется аденома гипофиза).

3. *Синдром Карней*

 Этот синдром имеет аутосомно-доминантный тип наследования, обусловлен мутацией гена 1a регуляторной субъединицы протеинкиназы А типа I (PRKARIA), этот ген локализуется на хромосомах 2p16 и 17q22-24.

 Синдром Карней включает следующие компоненты:

 - миксома сердца;
 - узловая гиперплазия надпочечников;
 - пятнистая пигментация кожи;
 - шванномы;
 - соматотропинома с развитием акромегалии; встречаются смешанные опухоли гипофиза, продуцирующие избыток соматотропина и пролактина.

4. *Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1)*

 Аутосомно-доминантное заболевание, генетический дефект локализуется в перицентрической области длинного плеча хромосомы 11q13 (мутация гена MEN1N). Ген MEN1N кодирует образование фосфолипида PLCb 33, подавляющего пролиферацию нейроэндокринных клеток. При мутации гена MEN1N и недостаточном образовании белка PLCb 33 происходит пролиферация нейроэндокринных клеток.

 Составные компоненты синдрома МЭН-1:

 - первичный гиперпаратиреоз (аденома или гиперплазия паращитовидных желез) (у 97% пациентов);
 - опухоли островков поджелудочной железы (инсулинома, глюкагонома, гастринома) — у 80% пациентов;
 - соматотропинома (у 54% пациентов) с развитием акромегалии;
 - могут встречаться карциноиды желудочно-кишечного тракта, множественные лицевые ангиофибромы, липоматоз, меланомы, лейомиомы пищевода, прямой кишки, матки.

Диагностические критерии акромегалии

1. Характерные изменения внешнего вида пациентов: увеличение надбровных дуг, скуловых костей, ушных раковин, носа, губ, языка, кистей и стоп (преимущественно в ширину, в результате пациенты вынуждены увеличивать размеры обуви, перчаток, колец); пяточных костей; нижняя челюсть выступает вперед, увеличиваются промежутки между зубами; кожа утолщена, с грубыми складками на лице; грудная клетка увеличена в объеме, межреберные промежутки расширены.
2. Спланхномегалия (увеличение размеров всех внутренних органов) с прогрессирующим замещением функционально-активной ткани фиброзной и постепенным развитием кардиосклероза, пневмофиброза, цирроза печени, фиброза поджелудочной железы. В частности, концентрическая гипертрофия миокарда постепенно трансформируется в тяжело протекающую кардиопатию с прогрессирующей сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма.
3. Поражение центральной нервной системы: повышение внутричерепного давления, интенсивные головные боли, нарушения обоняния, пищевого поведения, зрения (в связи с хиазмальным синдромом — давлением опухоли на перекрест

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

зрительных нервов появляется битемпоральная гимианопсия, сужение полей зрения, остроты зрения); поражение III-IV пар черепно-мозговых нервов с развитием птоза, двоения в глазах, офтальмоплегии, нарушением чувствительности лица. Часто развивается полинейропатия с потерей тактильной и болевой чувствительности пальцев рук, возможны парестезии.

4. Изменения со стороны других эндокринных желез: развитие диффузного или узлового зоба (у 70-80% пациентов); нарушение половых функций у мужчин и женщин; нарушение толерантности к углеводам, часто развитие сахарного диабета, так как соматотропный гормон обладает контринсулярным эффектом.
5. Гормональные подтверждения акромегалии.
 5.1. Определение содержания в крови соматотропного гормона — производится 3-кратное взятие крови утром натощак с помощью катетера каждые 20 минут с последующим перемешиванием порций. Базальное содержание соматотропного гормона в крови > 0,4 нг/мл свидетельствует об акромегалии.
 5.2. Определение содержания в крови инсулиноподобного фактора роста-1 (соматомедина). Соматотропный гормон проявляет свои эффекты через инсулиноподобный фактор роста, синтезируемый в печени под влиянием соматотропина. Существует четкая корреляция между суточной секрецией соматотропина и уровнем в крови инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В отличие от соматотропина, однократное определение ИФР-1 имеет большое диагностическое значение. Уровень ИФР-1 отражает средний уровень соматотропного гормона за предыдущий день, уровни этих гормонов находятся в логарифмической зависимости. Увеличение содержания в крови ИФР-1 выше возрастной нормы подтверждает гиперсекрецию соматотропина и акромегалию (возрастные нормы ИФР-1 приведены в табл. 109.1).
 5.3. Оральный глюкозо-толерантный тест с определением в ходе теста уровня соматотропина в крови.
 Утром натощак пациент выпивает некрепкий чай с растворенными в нем 75 г глюкозы. Взятие крови из вены производят через катетер до принятия внутрь глюкозы, затем каждые 30 мин. в течение 2 часов и определяют в каждой порции уровень соматотропного гормона. В норме гипергликемия способствует снижению уровня соматотропина в какой-либо из точек, кроме исходной, до величины < 1 нг/мл, при акромегалии снижения соматотропного гормона до такой величины не происходит (минимальная концентрация соматотропина будет больше 1 нг/мл).
6. Выявление опухоли гипофиза с помощью магнитно-резонансной томографии (наиболее предпочтительный метод) или с помощью компьютерной томографии головного мозга с контрастированием (при невозможности выполнить магнитно-резонансную томографию или при наличии противопоказаний к ней). Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием позволяет диагностировать микроаденомы гипофиза размером от 2 мм и больше. Отсутствие на магнитно-резонансной томографии аденомы гипофиза при наличии в крови высокого уровня ИФР-1 и положительной глюкозотолерантной пробы позволяет предполагать эктопическую продукцию соматотропного гормона. В этом случае нужно произвести дополнительные и инструментальные исследования с учетом возможных других этиологических факторов (они изложены выше).

Таблица 109.1. Возрастные нормы содержания в крови ИФР-1

Возраст	Содержание ИФР-1 в крови
0-4 года	нг/мл
> 4 лет	76-499 нг/мл
20-30 лет	219-644 нг/мл
30-40 лет	140-405 нг/мл
40-50 лет	54-336 нг/мл
50-60 лет	94-284 нг/мл
60-70 лет	94-269 нг/мл
70-80 лет	72-167 нг/мл

Цели лечения акромегалии

В международных документах по ведению пациентов с акромегалией (Giustina A. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95 (7): 3141-8; Katznelson L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly — 2011 update: executive summary. Endocr. Pract. 2011; 17 (4): 636-46; Федеральные клинические рекомендации «Акромегалия: клиника, диагностика,

методы лечения» Москва, 2013) сформулированы следующие цели лечения акромегалии:

1. Ликвидация опухоли гипофиза или уменьшение ее объема, устранение «масс-эффекта»
2. Нормализация показателей соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Целевыми значениями этих показателей являются:
 - уровень соматотропина в крови (базальный) ≤ 2,5 нг/мл;
 - минимальный уровень соматотропина в крови в ходе перорального глюкозотолерантного теста < 1 нг/мл;
 - нормализация уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в крови соответственно возрасту.
3. Регресс (в ряде случаев устранение) обратимой клинической симптоматики и контроль системных осложнений и сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, нарушений липидного обмена, обструктивного апноэ сна, полипоза толстого кишечника, коррекция дыхательных нарушений и др.).
4. Улучшение качества жизни, минимизация риска преждевременной смерти и, следовательно, увеличение продолжительности жизни (достижение 4-й цели обеспечивается достижением всех предыдущих целей).

В настоящее время для лечения акромегалии существуют три основных метода лечения: хирургический, медикаментозный и лучевой.

Хирургический метод лечения акромегалии

В настоящее время хирургический метод лечения акромегалии является основным, лидирующим, считается методом выбора. Это объясняется тем, что применяется хорошо разработанная микрохирургическая операция: селективная аденомэктомия трансназально-транссфеноидальным доступом под визуальным контролем во время операции. Эндоскопический видеоконтроль (видеомониторинг) позволяет дифференцировать опухоль гипофиза от его нормальной ткани и уточнить взаимоотношения аденомы гипофиза с окружающими образованиями.

Транссфеноидальная аденомэктомия наиболее показана при:

- интраселлярных микроаденомах;
- неинвазивных макроаденомах;
- симптомах компрессии зрительных нервов, хиазмы;
- апоплексии гипофиза.

Транссфеноидальная аденомэктомия может быть произведена при экстраселлярной макроаденоме (особенно в случае латероселлярного распространения) при отсутствии компрессии локальных структур для уменьшения размеров опухоли, что позволит улучшить ответ на медикаментозную и лучевую терапию.

Эффективность оперативного лечения акромегалии зависит от размеров опухоли и особенностей ее роста и распространения.

В. С. Пронин и соавт. (2007, 2013) приводят следующие положительные результаты и недостатки транссфеноидальной аденомэктомии:

- при микроаденоме, локализующейся в пределах турецкого седла, полная ремиссия после операции наблюдается у 80-90% больных, достаточно быстро достигаются целевые уровни соматотропина и ИФР-1. Наряду с этим возможны и недостатки метода — гипопитуитаризм развивается у 12%, а рецидивирование опухоли в течение 5 лет у 7-10% больных.
- при макроаденоме с инвазивным экстраселлярным ростом радикальное удаление опухоли отмечается только у 45-55% пациентов, в 45% случаев проводится нерадикальная операция, гипопитуитаризм возникает приблизительно у 40% пациентов.

А. С. Аметов, Е. В. Доскина (2010) указывают, что, как правило, при офтальмологических осложнениях с нарушением зрения, резким ограничением полей зрения, при наличии макроаденомы или при распространении аденомы в кавернозные синусы проводят транскраниальную аденомэктомию.

Существуют также неотложные показания для госпитализации пациента с акромегалией в нейрохирургическое отделение и выполнения срочной операции (вид и метод оперативного лечения определяет нейрохирург):

- резкое (до 0,1-0,2) и быстрое (в течение менее одного месяца) снижение зрительных функций одного или обоих глаз на фоне хиазмального синдрома;
- назальная ликворея (развивается в результате разрушения аденомой гипофиза костей основания черепа и твердой мозговой оболочки;
- кровоизлияние в аденому гипофиза с развитием «масс-эффекта»;
- окклюзионная гидроцефалия с признаками внутричерепной гипертензии, обусловленная сдавлением аденомой гипофиза ликворопроводящих путей.

Послеоперационные осложнения при транссфеноидальной аденомэктомии наблюдаются редко: зрительные нарушения, менингит, ликворея назальная, несахарный диабет, гипопитуитаризм.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Общепринятыми критериями эффективности хирургического лечения акромегалии являются:
- радикальность удаления опухоли по данным МРТ;
- достижение целевых уровней соматотропина базального и в ходе глюкозотолерантного теста;
- достижение возрастной нормы инсулиноподобного фактора роста;
- регресс зрительных расстройств или стабилизация зрительных функций (отсутствие прогрессирования нарушений);
- регресс или стабилизация неврологических нарушений.

В федеральных клинических рекомендациях России «Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения» (Москва, 2013) предлагается следующий послеоперационный мониторинг:
- определение базального уровня соматотропина в крови в первые сутки (величина соматотропина < 2 нг/мл — предиктор долгосрочной ремиссии);
- определение уровня соматотропина в крови в ходе глюкозотолерантного теста — на 7-10 сутки после операции, затем через 12 недель, уровень < 1 нг/мл указывает на ремиссию;
- исследование уровня ИФР-1 через 12 недель после операции;
- при повышенном уровне ИФР-1 — повторное его определение через 9-12 недель, прежде чем менять лечебную тактику (возможна отсроченная нормализация ИФР-1);
- контрольная МРТ головного мозга — не ранее, чем через 12 недель, оптимально через 6 месяцев после операции;
- после операции необходимо мониторировать электролиты крови, возможные симптомы несахарного диабета, осмолярность плазмы, мочи;
- мониторировать функцию надпочечников, при необходимости назначать заместительную глюкокортикоидную терапию;
- на 6-12-й неделе после операции необходимо определить содержание в крови гормонов щитовидной железы и половых гормонов для решения вопроса о необходимости заместительной терапии.

Медикаментозное лечение акромегалии

В настоящее время для лечения акромегалии применяются три группы лекарственных препаратов:
- аналоги соматостатина;
- антагонисты рецепторов соматотропного гормона;
- агонисты рецепторов дофамина.

Основными показаниями для медикаментозной терапии акромегалии являются:
- нерадикально выполненная операция по поводу аденомы гипофиза;
- неоперабельная аденома;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и осложнений, при которых оперативное лечение противопоказано;
- необходимость предоперационной подготовки (цель — уменьшение размеров опухоли и клинических проявлений акромегалии).

Лечение аналогами соматостатина

Соматостатин является гипоталамическим гормоном — мощным ингибитором секреции гормона роста (соматотропина) передней долей гипофиза. Соматостатин снижает не только базальную секрецию соматотропина, но и ингибирует стимулирующий эффект на соматотрофы соматолиберина и гипогликемии.

Соматостатин не только ингибирует секрецию соматотропина, он подавляет также секрецию тиреотропного гормона, соматотропин-рилизинг-гормона (соматотропинлиберина) и секрецию различных гормонально активных пептидов и серотонина, продуцируемых в желудке, печени, кишечнике, поджелудочной железе (гастрина, вазоактивного интестинального полипептида, инсулина, глюкагона, холецистокинина, соматомедина — инсулиноподобного фактора роста-1).

Свои эффекты соматостатин реализует через 6 различных подтипов рецепторов (sst 1, sst 2, sst 2B, sst 3, sst 4, sst 5).

Сам соматостатин как лекарственный препарат не применяется в связи с чрезвычайно коротким сроком жизни и низкой эффективностью.

В клинической практике получили распространение синтетические аналоги соматостатина, которые действуют значительно более длительно и высокоэффективны. Аналоги соматостатина имеют наиболее высокое сродство ко 2-му и 5-му подтипам рецепторов соматостатина. В аденоме гипофиза 80% соматостатиновых рецепторов относится к 5 типу. Аналоги соматостатина при акромегалии ингибируют секрецию соматотропного гормона.

В настоящее время применяются две группы препаратов аналогов соматостатина — октреотид-содержащие и ланреотид-содержащие.

Препараты октреотида

А) **Препараты короткого действия**:

- *сандостатин* (оригинальный препарат, производство Novartis); выпускается в растворе для инъекций в ампулах по 1 мл (в 1 мл содержится 50 или 100 мкг препарата);
- *октреотид* (Фармсинтез, Россия), выпускается в растворе для инъекций в ампулах по 1 мл (в 1 мл содержится 50 или 100 мкг препарата).

Б) **Препараты продленного действия** для внутримышечного введения:

- *сандостатин ЛАР* (Novartis) — выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах с содержанием препарата по 10, 20, 30 мг;
- *октреотид-Лонг* (Фармсинтез, Россия),
- *октреотид-Депо* (Фармсинтез, Россия).

Оба препарата выпускаются в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах, содержащих 10, 20 или 30 мг препарата.

Препараты ланреотида

Выпускаются в виде препаратов длительного действия:

- *соматулин* — выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций во флаконах (1 флакон содержит 30 мг препарата), вводится внутримышечно 1 раз в 14 дней;
- *соматулин Аутожель* (производство Ipsen, Франция) — выпускается в виде готового к применению заполненного шприца, содержащего препарат в виде водорастворимого геля, в 1 шприце содержится 60, 90, 120 мг препарата. Вводится подкожно 1 раз в 28-56 дней (4-8 недель).

Основными *показаниями к назначению аналогов соматостатина при акромегалии* являются:

- до операции в качестве предоперационной подготовки для улучшения гормональных показателей в послеоперационном периоде, а также с целью возможного уменьшения опухоли гипофиза с целью ее последующего радикального удаления;
- в качестве дополнительной терапии при сохранении активности заболевания (т. е. при отсутствии ремиссии) после проведенного хирургического лечения;
- при макроаденоме, низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур в качестве альтернативы хирургическому лечению;
- в качестве первичной длительной терапии при невозможности выполнения операции у пациентов с наличием противопоказаний к операции (в частности, с наличием тяжелых соматических заболеваний);
- в периоде до наступления максимального эффекта после лучевой терапии акромегалии.

Аналоги соматостатина снижают уровни ИФР-1 и соматотропина до нормальных значений приблизительно у 55-60% пациентов с акромегалией и уменьшают объем аденомы гипофиза на 15-57% по сравнению с исходным у 25-65% (по некоторым данным у 30-70%) пациентов. А. С. Аметов и Е. В. Доскина (2010) указывают, что аналоги соматостатина не вызывают развития синдрома гипопитуитаризма.

Лечение октреотидом короткого действия

Октреотид вводится подкожно по 50–100 мкг с интервалами 8-12 часов, т. е. 2-3 раза в сутки, в последующем обычно доза составляет 200–300 мкг в сутки. Адекватная доза подбирается на основании определения содержания соматотропина в крови (базального уровня). Допустимая (высшая) суточная доза составляет 600 мкг и даже 1500 мкг.

Если после 3 месяцев лечения нет снижения соматотропного гормона до целевого уровня и отсутствует клиническое улучшение, лечение октреотидом короткого действия прекращают.

Следует отметить, что в настоящее время лечение акромегалии октреотидом короткого действия практически не применяется. Это обусловлено следующими обстоятельствами:

- длительность действия препарата невелика — около 6-8 часов, что диктует необходимость вводить его каждые 8 часов;
- после введения однократной дозы 100 мкг максимальная супрессия гормона роста наблюдается между 2-м и 6-м часом. Между инъекциями уровень гормона роста в крови может снова нарастать, правда, имеются данные, что после длительного лечения этот негативный эффект уменьшается.

Вместе с тем существует точка зрения, что терапия октреотидом короткого действия эффективна и может применяться при необходимости для проведения короткого курса лечения в предоперационном периоде.

Лечение октреотидом длительного действия

Октреотид длительного действия (сандостатин ЛАР) — это субстанция октреотида, заключенная в биодеградирующие микросферы, состоящие из полимерного матрикса (DL-полимеры молочной и гликолевой кислот).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

После внутримышечной инъекции происходит постепенная деградация полимерной основы микросфер с постепенным длительным высвобождением октреотида. Сандостатин ЛАР обеспечивает стойкое и длительное снижение соматотропного гормона после одной инъекции препарата до 28 дней.

Сандостатин ЛАР вводится глубоко внутримышечно в первоначальной дозе 20 мг 1 раз в 28 дней. Через каждые 3 месяца проверяют содержание в крови соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста (ИПФ-1). Далее в зависимости от величины этих показателей решается вопрос о титровании дозы препарата.

В Федеральных клинических рекомендациях России «Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения» (Москва, 2013) предлагается следующая схема титрации дозы продленного октреотида.

1) **Уровень соматотропина в крови ≤ 1,0 нг/мл и нормальный или низкий по отношению к нижней границе нормы уровень инсулиноподобного фактора роста-1, акромегалия контролируется.** В этой ситуации решается вопрос о снижении дозы сандостатина (октреотида) ЛАР до 10 мг 1 раз в 28 дней.
2) **Уровень соматотропина в крови ≤ 2,5 нг/мл и нормальный уровень ИФР-1 в крови, акромегалия контролируется.** В этой ситуации рекомендуется продолжать лечение сандостатином ЛАР в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней.
3) **Уровень соматотропина в крови ≥ 2,5 нг/мл и/или повышенное содержание ИФР-1 в крови и/или акромегалия не поддается контролю.** В этой ситуации рекомендуется повышение дозы сандостатина ЛАР до 30 мг 1 раз в 28 дней. Если на этой дозе не удается достичь оптимального контроля, можно повысить дозу до 40 мг 1 раз в 28 дней.

В Федеральных клинических рекомендациях России «Акромегалия» (Москва, 2013) указывается, что если сандостатин ЛАР назначен пациентам с акромегалией как препарат первой линии, то начальная доза составляет 30 мг каждые 28 дней, затем также проводят индивидуальную титрацию дозу с повышением до 40 мг или снижением до 20 мг 1 раз в 28 дней.

У молодых пациентов с большими опухолями гипофиза, у которых возможен субоптимальный ответ на сандостатин ЛАР в стандартной дозе, рекомендуется терапию начинать с дозы 40 мг.

Остальные препараты октреотида длительного действия (октреотид-лонг, октреотид-депо) применяются так же, как сандостатин-ЛАР.

Следует отметить, что в федеральных клинических рекомендациях России «Акромегалия» (Москва, 2013) предлагается перед началом лечения октреотидом длительного действия провести пробу с октреотидом короткого действия для определения переносимости и степени чувствительности к препарату, что позволит оценить целесообразность лечения длительно действующими аналогами соматостатина.

Проба выполняется следующим образом: в течение 3 дней пациенту подкожно вводят октреотид короткого действия по 100 мкг 3 раза в сутки и определяют исходный уровень ИФР-1 до начала пробы и после окончания пробы. Оценивают пробу следующим образом:

- снижение уровня ИФР-1 в крови < 30% от исходного показателя — низкая чувствительность;
- снижение уровня ИФР-1 в крови на 30-60% по сравнению с исходным — средняя чувствительность;
- снижение уровня ИФР-1 в крови более 60% по сравнению с исходным — высокая чувствительность.

Эффективность лечения препаратами — длительно действующими аналогами соматостатина наиболее выражена при высокой чувствительности в пробе с октреотидом короткого действия.

Лечение акромегалии препаратами ланреотида

Ланреотид — синтетический пептид, аналог природного соматостатина, подавляющий секрецию соматотропина за счет выраженной тропности к соматостатиновым рецепторам sst 2, 3, 5; одновременно ланреотид оказывает антипролиферативное и апоптозстимулирующее действие на соматотрофы (т. е. соматотропинсекретирующие клетки передней дозы гипофиза). Ланреотид отличается по химическому составу от октреотида. В структуру ланреотида введен D-триптофан (он значительно увеличивает стабильность препарата) и D-аланин, который обеспечивает избирательность действия.

Лечение ланреотидом (соматулином)

В препарате соматулин действующее вещество ланреотид заключено в биодеградирующие микросферы с медленным высвобождением, что позволяет поддерживать эффективную концентрацию препарата 10-14 дней. Методику лечения акромегалии ланреотидом (соматулином) Г. А. Мельниченко и соавт. (2009) описывают следующим образом.

Препарат вводится глубоко внутримышечно в начальной дозе 1 раз в 14 дней, через 3 месяца (за

несколько дней до очередной инъекции) оценивают содержание в крови соматотропина и ИФР-1. Если уровень этих показателей снизился более чем на 30% по сравнению с исходным, лечение считается эффективным и продолжается далее.

В последующем содержание в крови соматотропина и ИФР-1 определяют каждые 3 месяца на фоне лечения. Если содержание соматотропина в крови находится в пределах 1-2,5 нг/мл, содержание ИФР-1 соответствует возрастной норме, лечение продолжают по 30 мг внутримышечно каждые 14 дней.

Если содержание соматотропина в крови более 2,5 нг/мл и/или содержание ИФР-1 выше возрастной нормы, рекомендуется проводить инъекции по 30 мг препарата 1 раз в 7-10 дней (это позволит повысить терапевтическую концентрацию ланреотида в крови).

Лечение соматулином Аутожель

Соматулин Аутожель представляет собой перенасыщенный водный раствор ланреотида ацетата и воды с образованием геля. В готовых для инъекций шприцах содержится 60, 90 или 120 мг препарата. Достоинствами препарата являются его большая длительность действия (до 56 дней) за счет медленного всасывания из создаваемого при инъекции депо в подкожной клетчатке и равномерность фармакокинетического профиля с отсутствием пиков гиперконцентрации в крови в течение первых дней после введения.

Приводим методику лечения соматулином Аутожель в описании Г. А. Мельниченко и соавт. (2009).

Перед началом лечения вводится внутримышечно препарат соматулин (см. выше) 30 мг. Через 14 дней оценивают содержание в крови соматотропина и ИФР-1. Если отмечено снижение этих показателей более чем на 30% от исходного уровня, лечение расценивается как эффективное и можно продолжать лечение уже препаратом Соматулин Аутожель. Его вводят подкожно 120 мг с интервалами в зависимости от степени тяжести акромегалии: при тяжелом течении заболевания вводят 1 раз в 28 дней, при средней тяжести — 1 раз в 56 дней. В дальнейшем каждые 3 месяца на фоне лечения проверяют содержание в крови соматотропина и ИФР-1. Если соматотропин в крови находится в пределах 1-2,5 нг/мл, содержание ИФР-1 соответствует возрастной норме — лечение продолжают по 120 мг подкожно 1 раз в 56 дней.

Если содержание соматотропина в крови больше 2,5 нг/мл и/или содержание ИФР-1 больше возрастной нормы, то с целью увеличения терапевтической концентрации ланреотида в крови производят инъекции Соматулина Аутожель в дозе 120 мг каждые 28 дней.

Таблица 109.2. Эквивалентные соотношения доз и интервалов введения препаратов октреотида длительного действия и соматулина Аутожель

Доза и интервал между инъекциями октреотида длительного действия	Доза и интервал между введиниями соматулина Аутожель
10 мг 1 раз в 28 дней	120 мг 1 раз в 56 дней
20 мг 1 раз в 28 дней	120 мг 1 раз в 42 дня
30 или 40 мг в 28 дней	120 мг 1 раз в 28 дней

Если концентрация соматотропина в крови меньше 1 нг/мл — интервал между инъекциями увеличивают и вводят 120 мг каждые 56-84 дня.

Считается, что эффективность Соматулина Аутожель и сандостатина (октреотида) ЛАР одинаковая, но соматулин Аутожель предпочтительнее в связи с большей продолжительностью действия и более продолжительными интервалами между инъекциями, что удобно для пациента.

В случае необходимости перевода пациента с лечения сандостатином (октреотидом) продленного действия на соматулин Аутожель необходимо воспользоваться эквивалентными соотношениями доз и интервалов введения этих препаратов (табл. 109.2).

При недостаточной эффективности стандартных доз аналогов соматостатина рекомендуется:

- увеличить дозу продленной формы октреотида (сандостатина ЛАР, октреотида депо, октреотида лонг) до 40 мг 1 раз в 28 дней;
- сократить интервалы между введениями соматулина аутожель до 28 дней;
- проводить комбинированную терапию аналогами соматостатина и агонистами дофамина (предпочтительно с каберголином).

При отсутствии чувствительности (наличие резистентности) к аналогам соматостатина длительного действия рекомендуется лечение новым аналогом соматостатина пасиреотидом, пегвисомантом (антагонист рецепторов к соматотропину) и/или лучевая терапия.

Иногда бывает полезно сменить лечение одним аналогом соматостатина на лечение другим.

Лечение новым аналогом соматостатина пасиреотидом

Пасиреотид (сигнифор) — новый аналог соматостатина для лечения акромегалии. Он связывается с 1-, 2-, 3- и 5-м подтипами рецепторов соматостатина, но, что особенно важно, самой высокой аффинностью он обладает к 1, 3 и 5-му подтипам,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

а рецепторы 5-го подтипа наиболее широко представлены в аденоме гипофиза. Установлено, что эффективность пасиреотида у пациентов, чувствительных к октреотиду, сопоставима с октреотидом, в то же время пасиреотид может оказаться эффективнее у пациентов с рефрактерностью к октреотиду. Препарат обладает также отчетливым антипролиферативным эффектом и может уменьшать размер (объем) аденомы гипофиза.

В. С. Пронин и В. В. Потемкин (2013) приводят данные о том, что использование пасиреотида ЛАР в дозе 40-60 мг 1 раз в 28 дней в течение 1 года привело к достижению биохимического контроля у 21% пациентов, у которых не была достигнута компенсация заболевания при лечении сандостатином ЛАР в дозе 30 мг каждые 28 дней. Объем опухоли через 6 месяцев лечения пасиреотидом уменьшился почти на 40%, при лечении сандостатином ЛАР — на 38% (различия недостоверны). К сожалению, у 65% пациентов, лечившихся пасиреотидом, отмечено нарушение углеводного обмена разной степени выраженности. Исследования по лечению акромегалии пасиреотидом продолжаются.

При лечении аналогами соматостатина могут наблюдаться побочные эффекты, но выражены они не всегда и по мере продолжения лечения могут уменьшаться, однако в ряде случаев вынуждают отменить препарат. Возможны следующие **побочные эффекты**.

Со стороны ЖКТ: ощущение дискомфорта в эпигастрии и брюшной полости, анорексия, тошнота, диарея, стеаторея, метеоризм, редко — холестаз, симптомы кишечной непроходимости, острый гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности в крови щелочной фосфатазы и трансаминаз.

Из-за свойства снижать сократительную способность желчного пузыря и скорость желчеоттока при длительном применении (не менее 12 месяцев) возможно образование камней в желчном пузыре, развитие острого холецистита, холангита, обструкции желчных путей, холестатического гепатита и панкреатита (во время проведения терапии или после ее отмены).

Со стороны обмена веществ: нарушение толерантности к глюкозе с эпизодами гипо- и гипергликемии, гипотиреоз, редко — галакторея, гинекомастия, аменорея, полименорея.

Другие: брадикардия, удлинение интервала QT, приливы крови к лицу.

Лечение акромегалии антагонистами рецепторов соматотропина

В настоящее время лечение препаратами антагонистов рецептора соматотропного гормона при акромегалии изучается и считается перспективным направлением.

Применяется препарат *пегвисомант* (сомаверт) — это генно-инженерный аналог соматотропного гормона, который претерпел 9 аминокислотных мутаций, что позволило придать препарату способность конкурентно ингибировать рецепторы периферических тканей к гормону роста.

Для увеличения периода полужизни пегвисоманта произведено его пегилирование.

Пегвисомант связывается с рецепторами гормона роста на поверхности клеток и препятствует вследствие этого внутриклеточной передаче эффектов гормона роста. Препарат предупреждает развитие всех неблагоприятных эффектов избытка соматотропина, снижает содержание в крови инсулиноподобного фактора роста. Пегвисомант высокоселективен по отношению к рецепторам соматотропина и практически не влияет на рецепторы к другим тропным гормонам аденогипофиза.

Показания к лечению пегвисомантом/сомавертом: отсутствие эффекта от лечения аналогами соматостатина или их непереносимость у пациентов с акромегалией после нерадикально проведенной аденомэктомии (т. е. при неэффективности оперативного лечения).

Пегвисомант (сомаверт) выпускается во флаконах, содержащих 10 мг препарата в виде лиофилизированного порошка для инъекций, порошок растворяется водой для инъекций.

Лечение начинают с нагрузочной дозы, которая составляет 80 мг однократно подкожно. Далее препарат вводится в дозе 10 мг 1 раз в день подкожно ежедневно с титрацией дозы каждый месяц, постепенно пошагово увеличивая ее на 5 мг в месяц под контролем содержания в крови инсулиноподобного фактора роста-1. Максимальная доза пегвисоманта 30 мг (в отдельных случаях до 40 мг).

Следует подчеркнуть, что для контроля за эффективностью препарата не производится определение в крови соматотропного гормона, так как большинство наборов для его определения имеет перекрестную реактивность на гормон роста и препарат. Кроме того, при длительном лечении пегвисомантом ослабевает отрицательная обратная связь, сдерживающая образование инсулиноподобного фактора роста-1, и это может даже приводить к увеличению уровня соматотропного гормона. Это обстоятельство является одним из аргументов комбинированной терапии пегвисомантом и аналогами соматостатина.

В. С. Пронин и В. В. Потемкин (2013) подчеркивают, что адекватность терапевтической дози-

ровки пегвисоманта оценивается по содержанию ИФР-1, которое должно находиться в пределах 50-75% от верхней границы возрастной нормы во избежание развития ятрогенной соматотропной недостаточности.

Регресс клинической симптоматики акромегалии при лечении пегвисомантом отмечается уже через 3 недели от начала терапии, а нормализация уровня ИФР-1 — через 3 месяца у 97% пациентов. Совместное применение пегвисоманта и аналогов соматостатина способствует большему снижению ИФР-1 (нормализация достигается у 70-100% пациентов) и достижению компенсации заболевания у большего количества пациентов о сравнению с теми, кто получает только монотерапию пегвисомантом или аналогом соматостатина. При комбинированной терапии доза пегвисоманта может быть ниже, чем при монотерапии.

В литературе, посвященной лечению акромегалии пегвисомантом, имеются единичные сообщения об увеличении размеров аденомы гипофиза в ходе лечения препаратом. В этом отношении ведутся дальнейшие исследования. До получения окончательных данных целесообразно проводить периодически МРТ гипоталамо-гипофизарной зоны с оценкой размеров опухоли в ходе лечения пегвисомантом.

В настоящее время установлено положительное влияние пегвисоманта на состояние углеводного обмена, в частности, на улучшение чувствительности к инсулину, снижение гликемии. У пациентов с акромегалией, страдающих одновременно и сахарным диабетом, при лечении пегвисомантом может уменьшиться потребность в инсулине.

В ходе лечения пегвисомантом возможно развитие побочных эффектов.

Со стороны ЖКТ: запор, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, повышение активности в крови печеночных ферментов (необходим контроль каждые 4-6 недель в течение 6 месяцев или в случае развития гепатита).

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, слабость, расстройства сна.

Другие: гриппоподобные симптомы, прибавка веса, гипогликемия или гипергликемия, артралгия, миалгия, реакции в месте инъекции; редко — тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз.

Лечение акромегалии агонистами дофаминовых рецепторов

Агонисты дофаминовых рецепторов стимулируют D2-подкласс дофаминергических рецепторов, что приводит к подавлению продукции соматотропного гормона и пролактина.

В федеральных клинических рекомендациях России «Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения» (Москва, 2013) приводятся следующие *показания к назначению агонистов дофаминовых рецепторов*:

- агонисты дофамина могут быть назначены в качестве первичной медикаментозной терапии, предпочтительно пациентам с умеренным повышением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и/или в комбинации с аналогами соматостатина.

Принято считать, что агонисты дофаминовых рецепторов особенно эффективны при аденоме гипофиза, секретирующей не только соматотропный гормон, но и пролактин. В то же время в рекомендациях «Акромегалия» (Москва, 2013) указывается, что отсутствует четкая взаимосвязь эффективности агонистов дофамина при акромегалии с наличием либо отсутствием сопутствующей гиперпролактинемии».

Существуют две группы агонистов дофаминовых рецепторов:

- неселективные (бромокриптин, абергин);
- селективные (хинаголид, каберголин).

Перед назначением агонистов дофаминовых рецепторов пациентам с акромегалией целесообразно выяснить чувствительность к препарату. С этой целью пациенту дают принять внутрь 2,5 мг бромокриптина (парлодела) и через 4 часа проверяют содержание в крови соматотропина. Если уровень соматотропина снизился на ≥ 50% по сравнению с исходным, можно считать, что пациент чувствителен к агонистам дофаминовых рецепторов и можно приступать к лечению этими препаратами.

Лечение акромегалии неселективными агонистами дофаминовых рецепторов

К неселективным агонистам дофаминовых рецепторов относится бромокриптин, который выпускается фармкомпаниями под разными названиями:

- бромокриптин — в таблетках по 4 мг;
- абергин — таблетки по 2,5, 5, 10 мг;
- бромэргон — таблетки по 2,5 и 10 мг;
- парлодел — таблетки 2,5 мг;
- серокриптин — таблетки 2,5 мг.

Бромокриптин рекомендуется принимать по следующей схеме (А. С. Аметов, Е. В. Доскина, 2010). В первый день пациент принимает 1,25 мг, далее дозу постепенно увеличивают в течение 4-5 дней до 10 мг в сутки (4 таблетки по 2,5 мг). Эту дозу делят на 4 приема (т. е. 1 таблетка 2,5 мг 4 раза в день с интервалами между приемами 6 часов). К концу недели дозу можно повысить до

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

20 мг в сутки (т. е. 2 таблетки по 2,5 мг 4 раза в сутки). Для лучшей переносимости препарата рекомендуется принимать его во время еды. Оценка эффективности бромокриптина проводится не ранее, чем через 1 мес. Лечение препаратом длительное, многолетнее. Уменьшение размеров опухоли не отмечается.

Лечение селективными агонистами дофаминовых рецепторов

Эта группа селективно блокирует D2-дофаминовые рецепторы и снижает секрецию соматотропина и пролактина. Селективные агонисты дофаминовых рецепторов обладают продленным эффектом, значительно лучшей переносимостью, меньшим количеством побочных действий и более эффективны по сравнению с бромокриптином.

К селективным агонистам дофаминовых рецепторов относятся:

- каберголин (достинекс) — таблетки 0,5 мг;
- хинаголид (норпролак) — таблетки по 25, 50, 75, 150 мкг.

В настоящее время предпочтение в лечении акромегалии отдается селективным агонистам дофаминовых рецепторов, а бромокриптин применяется значительно реже.

Лечение каберголином (достинексом)

Каберголин имеет длительный период полувыведения, продолжительность действия достигает 72 часов. Препарат назначают в дозе от 1 до 3,5 мг в неделю (эта доза делится на 3 приема в неделю или, например, возможен прием по 0,5 мг 1 раз в день ежедневно).

В. С. Пронин, В. В. Потемкин (2013) отмечают, что прием каберголина в такой дозе приводит к снижению уровня ИФР-1 в крови у 60-70% пациентов, а у 30-50% — даже полную нормализацию.

Имеются сообщения о том, что при длительном лечении каберголин способен уменьшить размер опухоли.

Лечение хинголидом (норпролаком)

Хинголид (норпролак) назначается 1 раз в день. Лечение начинают с дозы 15-25 мкг/сут в течение 3-7 дней, в следующие 3-7 дней дозу увеличивают до 50 мкг/сут и далее до 75 мкг/сут. При необходимости дозу можно повышать на 75-150 мкг/сут через каждые 4 недели до максимальной дозы 300 мкг/сут. В дозе 300 мкг (0,3 мг) в сутки хинголид вызывает нормализацию содержания в крови соматотропина и ИФР-1 у 40-50% пациентов.

Лечение агонистами дофаминовых рецепторов должно проводиться под контролем содержания в крови соматотропина и ИФР-1 через 3-6-12 месяцев, а данные МРТ головного мозга необходимо учитывать через 6-12 мес. лечения.

В ходе многомесячного лечения отмечается также клиническое улучшение: уменьшаются головные боли, смягчаются черты лица, уменьшаются размеры кистей и стоп, может нормализоваться менструальный цикл у женщин, нормализуется артериальное давление.

При лечении агонистами дофаминовых рецепторов возможны побочные эффекты (обычно они преходящие): снижение артериального давления, головокружение, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, периферический вазоспазм (признаки синдрома Рейно), заложенность.

Следует еще раз подчеркнуть, что при лечении селективными агонистами дофаминовых рецепторов побочные эффекты выражены значительно меньше.

Лучевая терапия акромегалии

В настоящее время лучевая терапия акромегалии применяется редко, по определенным показаниям:

- категорический отказ пациента от хирургического лечения;
- наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению;
- неэффективность или непереносимость медикаментозного лечения;
- неэффективность оперативного и/или медикаментозного лечения.

Чаще всего лучевая терапия назначается в дополнение к хирургическому методу при неполном удалении опухоли, при невозможности провести медикаментозное лечение.

В настоящее время лучевая терапия акромегалии проводится в виде протонотерапии или γ-терапии.

Протоновая терапия проводится путем облучения области гипофиза направленным потоком протонов одномоментно в дозе 50-70 Грей.

γ-Терапия применяется в настоящее время преимущественно в виде стереотаксической радиохирургии, эта методика позволяет однократно направить большую дозу γ-излучения узким фокусированным пучком на четко ограниченный участок (доза обычно около 50 Гр).

Недостатки лучевой терапии:

- отсроченный эффект (нормализация уровней соматотропина в крови и ИФР-1 наступает

лишь через 5-7 лет. В эти сроки рационально проводить медикаментозную терапию. Периодически каждые 6-12 месяцев медикаментозная терапия отменяется, определяется уровень в крови соматотропина и ИФР-1 для решения вопроса о том, наступил или нет эффект радиотерапии и надо ли продолжать медикаментозную терапию далее. При нормализации ИФР-1 и соматотропина медикаментозная терапия отменяется на 6 мес.; через 6 мес. проводится повторное определение ИФР-1;
- у 40-80% пациентов после лучевой терапии приблизительно через 10 лет наступает гипофизарная недостаточность и потребуется пожизненная заместительная гормональная терапия. Необходимо проводить периодический контроль за состоянием щитовидной железы, надпочечников, половых желез.

Диспансерное наблюдение

В плане диспансерного наблюдения пациента с акромегалией в ремиссии должно быть предусмотрено ежегодное лабораторно-инструментальное обследование, включающее определение в крови соматотропина, ИФР-1, проведение МРТ гипофиза (желательно с контрастированием), рентгенографию легких, ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, определение в крови тиреотропного гормона, свободного Т4, гонадотропинов, половых гормонов, кортизола, колоноскопию, маммографию, 1 раз в 2 года — денситометрию костей для исключения остеопороза.

На рис. 109.1 представлен алгоритм лечения пациента с акромегалией.

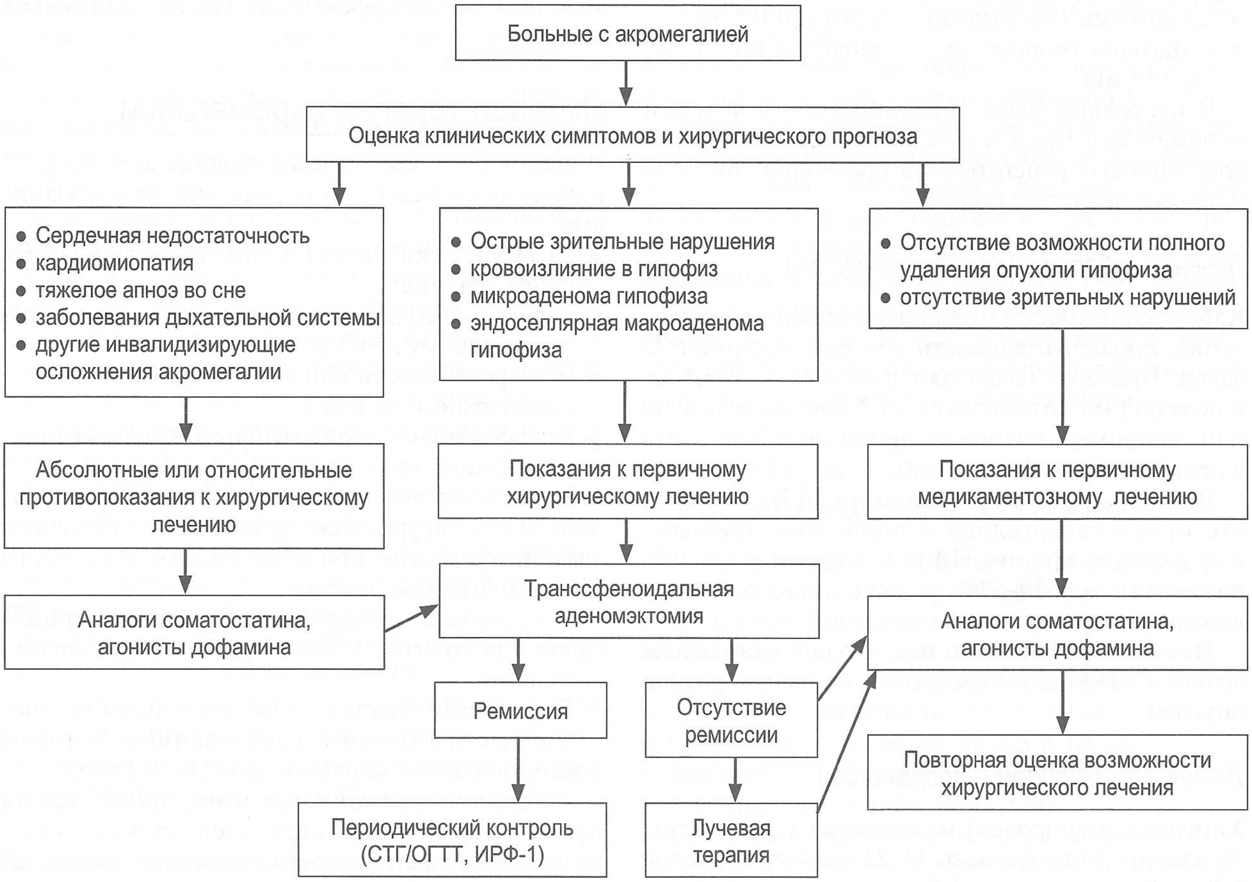


Рис. 109.1. Алгоритм лечения акромегалии (Федеральные клинические рекомендации «Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения». Москва, 2013).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

110 Лечение несахарного диабета

Несахарный диабет — заболевание, обусловленное дефектом синтеза, секреции или действия антидиуретического гормона (аргинин-вазопрессина). Это приводит к потере способности почек реабсорбировать воду, что проявляется выраженной жаждой, выделением большого количества разведенной мочи и обезвоживанием.

Антидиуретический гормон (АДГ) вырабатывается клетками супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса и трансмиттируется по аксонам нейрогипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза, откуда поступает в кровь.

Антидиуретический гормон является важнейшим регулятором водно-электролитного обмена, но выполняет также и другие функции. Свои эффекты АДГ осуществляет через рецепторы 1-го, 2-го и 3-го типов (RV1, RV2, RV3). Регулирующее влияние на водный обмен АДГ оказывает через рецепторы RV2 (рецепторы к вазопрессину 2 типа). После попадания в кровоток АДГ (аргинин-вазопрессин) связывается с рецепторами RV2 на базальной мембране клеток собирательных канальцев почек, активация рецепторов RV2 далее приводит к встраиванию белка «водной поры» аквапорина-2 на поверхность апикальной мембраны, а аквапорина-3 и 4 на поверхность базальной мембраны клеток собирательных канальцев. В итоге повышается проницаемость клеток канальцев для воды, и далее вода через межклеточное пространство поступает обратно в кровеносное русло. Таким образом, под влиянием АДГ обеспечивается реабсорбция воды из просвета почечных канальцев в кровеносное русло и диурез уменьшается.

Установлено, что через RV2 АДГ стимулирует секрецию фактора свертывания крови VIII.

Рецепторы RV1 расположены в печени, сосудах, центральной нервной системе. Активация антидиуретическим гормоном RV1 в печени увеличивает гликогенолиз и глюконеогенез, активация RV1 в сосудах оказывает прессорное действие (повышается АД), активация RV1 в центральной нервной системе усиливает память, активирует и мобилизует хроническую память.

Рецепторы RV3 присутствуют на кортикотрофах гипофиза, и активация этих рецепторов участвует в центральной регуляции секреции адренокортикотропного гормона.

Несахарный диабет является достаточно редким заболеванием, заболеваемость несахарным диабетом составляет 1 случай на 100 000 человек в год, распространенность 0,004 %. Несахарным диабетом одинаково часто болеют мужчины и женщины (половых различий в заболеваемости нет). Наиболее часто поражаемый возраст — 20-40 лет.

В зависимости от этиопатогенетических особенностей несахарного диабета выделяют две большие группы заболевания:

- несахарный диабет, обусловленный абсолютным дефицитом антидиуретического гормона;
- несахарный диабет, обусловленный относительным дефицитом антидиуретического гормона, при этом его секреция и уровень в крови нормальные, но имеется нечувствительность дистальных отделов почечных канальцев (полная или частичная, но значительно выраженная) к антидиуретическому гормону или повышенная инактивация его в печени (редко).

В ряде случаев для оптимизации лечения несахарного диабета следует учесть его этиологию.

Этиология несахарного диабета

I. Абсолютная недостаточность антидиуретического гормона (центральный гипоталамо-гипофизарный)

А. Приобретенный несахарный диабет.

1. Неопластический (опухоли гипофиза, гипоталамуса, краниофарингиома, пинеалома, герминома, метастазы опухоли в гипоталамо-гипофизарную зону, в частности, при раке легкого, грудной железы, щитовидной железы).
2. Посттравматический (черепно-мозговые травмы, переломы костей черепа, после нейрохирургических операций).
3. Идиопатический.
4. Инфекционный (развивается вследствие инфекционно-воспалительного поражения гипоталамо-гипофизарной зоны при нейротропных инфекциях вирусных, туберкулезе, менингите, коклюше, малярии, бруцеллезе, сифилисе и др.)
5. Инфильтративный (инфильтративно-гранулематозное поражение гипоталамо-гипофизарной системы при саркоидозе, гистиоцитозе, гранулематозе Вегенера, ксантоматозе, сифилисе, туберкулезе).
6. Сосудистого генеза (кровоизлияния в гипоталамо-гипофизарную зону при раз-

рывах церебральных аневризм, геморрагических диатезах; при тяжелой артериальной гипертензии; тромбозы сосудов гипоталамо-гипофизарной зоны при ДВС-синдроме и гиперкоагуляционном синдроме другой этиологии). К этой группе относится и синдром Шиена — послеродовый гипопитуитаризм, обусловленный ишемией гипофиза при тяжелых кровотечениях в родах или тромбозом сосудов гипоталамо-гипофизарной зоны.

7. Аутоиммунный (возникающий вследствие развития аутоиммунного воспалительного процесса гипоталамо-гипофизарной зоны с образованием антител к нейронам гипоталамуса, секретирующим антидиуретический гормон, и непосредственно к антидиуретическому гормону).

Б. Врожденный семейно-наследственный несахарный диабет.

1. Семейный несахарный диабет с аутосомно-доминантным наследованием. В основе заболевания лежат генетические дефекты синтеза, процессинга и транспорта пре-проАДГ и проАДГ и дальнейшего образования АДГ. Семейный аутосомно-доминантный несахарный диабет обычно манифестирует в течение первой декады жизни ребенка (1-6 лет). Вначале секреция АДГ может быть нормальная, а затем постепенно снижается с увеличением возраста ребенка. Ген антидиуретического гормона находится на 20-й хромосоме.
2. Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD — аббревиатура от английских слов — компонентов синдрома: Diabetes Insipidus — несахарный диабет, Diabetes Mellitus — сахарный диабет, Optic Atrophy — атрофия зрительного нерва; Deafness — глухота). Синдром Вольфрама является редким генетическим заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлено заболевание инактивирующими мутациями в гене WFSI, который локализуется на 4-й хромосоме.
3. Врожденные анатомические дефекты развития среднего и промежуточного мозга (септо-оптическая дисплазия, микроцефалия, голопрозэнцефалия, нарушение формирования гипофиза и гипоталамуса).

II. Относительная недостаточность антидиуретического гормона вследствие нечувствительности дистальных почечных канальцев к антидиуретическому гормону (почечный несахарный диабет).

А. Почечный несахарный диабет врожденный.

1. Х-сцепленный рецессивный (дефект гена RV2 — рецептора, расположенного на 28-й хромосоме), встречается только у мужчин.
2. Аутосомно-рецессивный (дефект гена AQP-2 — аквапорина 2).

Б. Почечный несахарный диабет приобретенный.

1. Хронические заболевания (поликистоз почек, хронический пиелонефрит, хронический интерстициальный нефрит, хроническая почечная недостаточность, канальцевая патология почек).
2. Постобструктивная уропатия (гипертрофия предстательной железы, обструкция мочеточника).
3. Метаболические нарушения (гиперкальциемия — блокирует эффект АДГ на почечные канальцы, гипокалиемия).
4. Влияние осмотических диуретиков.
5. Вымывание электролитов из интерстиция почек.
6. Токсическое воздействие лекарственных препаратов (литий, демеклоциклин, метоксифлуран, винбластин, гентамицин, метациклин, колхицин, фенитоин).
7. Идиопатический.
8. Системные заболевания (амилоидоз, миеломная болезнь, саркоидоз).

III. Относительная недостаточность антидиуретического гормона вследствие усиленной его инактивации.

Усиление инактивации антидиуретического гормона может происходит в печени, в почках, в плаценте.

В плаценте вырабатывается фермент цистеиновая аминопептидаза, что при интенсивной его продукции вызывает значительное разрушение АДГ, увеличение скорости его метаболического клиренса. В этой ситуации может развиваться вазопрессинрезистентный несахарный диабет беременных, который, как правило, исчезает в послеродовом периоде.

При развитии абсолютной или относительной недостаточности антидиуретического гормона в силу вышеприведенных причин не проявляется его действие на уровне дистальных почечных канальцев, нарушается почечная (канальцевая) реабсорбция воды, что приводит к полиурии, повышению осмотического давления плазмы, раздражению гипоталамического центра жажды, развитию вторичной полидипсии. При выраженном несахарном диабете может наступить тяжелое обезвоживание.

Основные *клинические проявления* несахарного диабета:

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- выраженная полиурия (количество выделяемой за сутки мочи значительно превышает норму (всегда > 2 л/м²/сут или 40 мл/кг/сут) и может достигать 4-6 л и больше за сутки (описаны клинические наблюдения, когда пациенты выделяли 20 л мочи за сутки и больше); всегда имеется никтурия;
- чрезвычайно выраженная жажда (пациенты выпивают до 3-10 л и больше воды в сутки);
- выраженная сухость кожи и видимых слизистых оболочек, снижение тургора и эластичности кожи, снижение массы тела, падение артериального давления и другие признаки дегидратации. Однако следует отметить, что эти выраженные признаки дегидратации появляются, прежде всего, при отсутствии заместительной терапии антидиуретическим гормоном и ограничении приема жидкости. Бывают редкие ситуации, когда вследствие патологического процесса в гипоталамусе повреждается центр жажды и пациент в силу этого мало принимает жидкости, что способствует дегидратации при продолжающейся полиурии;
- уменьшение слюно- и потоотделения;
- признаки сгущения крови (эритроцитоз, высокий гематокрит);
- повышение осмолярности плазмы крови (всегда больше 290 мосм/л);
- резко снижена относительная плотность мочи, обычно меньше 1,005 кг/л, колеблется в пределах 1,001-1,003 кг/л;
- при центральной гипоталамо-гипофизарной форме несахарного диабета могут быть головные боли, головокружение;
- возможно наличие других клинических проявлений в зависимости от этиологии несахарного диабета.

Аспекты дифференциальной диагностики несахарного диабета, программа обследования изложены в нашем руководстве «Диагностика болезней внутренних органов» (т.2).

Лечение

Лечение несахарного диабета предусматривает, прежде всего, заместительную терапию антидиуретическим гормоном. Конечно, наряду с этим тщательно анализируются этиологические факторы и возможности этиологического лечения (например, лечение инфекционно-воспалительных процессов, сосудистой патологии головного мозга, системных и гранулематозных заболеваний может оказать положительное влияние на течение несахарного диабета).

Лечение центрального несахарного диабета препаратами антидиуретического гормона

В настоящее время лечение несахарного диабета производится синтетическим аналогом антидиуретического гормона (аргинин-вазопрессина) *десмопрессином*.

В отличие от природного антидиуретического гормона, в десмопрессине отсутствует аминогруппа в положении 1 и произведена замена L- на D-аргинин в положении 8. Эта структурная модификация повысила устойчивость десмопрессина к ферментативному расщеплению в желудочно-кишечном тракте и усилила активность и продолжительность действия, снизила сосудосуживающий эффект.

Десмопрессин выпускается в виде следующих препаратов:

- минирин — таблетки по 0,1 и 0,2 мг; спрей назальный во флаконах по 2,5 и 5 мл (в 1 дозе 10 мкг), таблетки подъязычные 60, 120, 240 мкг;
- пресайнекс — спрей назальный во флаконах по 6 мл (в 1 дозе 10 мкг);
- натива — таблетки по 0,1 и 0,2 мг;
- вазомирин — спрей назальный во флаконах по 5 мл (1 доза 10 мкг);
- эмосинт — раствор для инъекций в ампулах по 0,5 мл (4 мкг в ампуле) и по 1 мл (20 мкг или 40 мкг в ампуле).

Как было указано выше, десмопрессин — структурный аналог естественного гормона вазопрессина. Обладает выраженным антидиуретическим эффектом, усиливая реабсорбцию воды в дистальных канальцах, при этом повышает осмотическую плотность мочи, способствует снижению частоты мочеиспусканий и устраняет повышенную потребность организма в жидкости. В меньшей степени, чем вазопрессин, влияет на гладкую мускулатуру.

Кроме того, способствует высвобождению из эндотелия сосудов VIII фактора свертывания, плазматического активатора плазминогена, простациклина и фактора Виллебранда.

В настоящее время десмопрессин применяется не только для лечения несахарного диабета.

Показания для лечения десмопрессином:

- Диагностика и лечение несахарного диабета.
- Первичный ночной энурез у детей старше 5 лет — интраназально, внутрь.
- Ночная полиурия у взрослых младше 65 лет — внутрь.
- Тест на концентрационную способность почек — интраназально.

- Лечение временной полиурии после черепно-мозговой травмы и операции на гипофизе — интраназально.
- Гемофилия А легкой и средней степени, болезнь Виллебранда — внутривенно (может позволить избежать трансфузии препаратов крови при подготовке к небольшим хирургичеким вмешательствам).

Противопоказания: гиперчувствительность, анурия, полидипсия, гипонатриемия, сердечная недостаточность и другие состояния, требующие назначения диуретиков. Внутривенно не вводят при нестабильной стенокардии и болезни Виллебранда II типа.

Назначают по показаниям во время беременности и в период лактации.

Побочные действия:

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, нарушение сознания, судороги, кома.

Со стороны ЖКТ: кишечная колика, тошнота, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (при применении высоких доз) или гипотензия (при быстром внутривенном введении).

Другие: ринит, конъюнктивит, отек слизистой оболочки носа, носовое кровотечение, олигурия, задержка жидкости в организме, гипонатриемия, повышение массы тела, кожная сыпь.

Взаимодействие с другими препаратами. Индометацин может усилить действие десмопрессина, не влияя на его продолжительность.

Карбамазепин, хлорпромазин (аминазин), трициклические антидепрессанты могут потенцировать эффект десмопрессина (в т. ч. побочные действия).

Лечение препаратами десмопрессина внутрь

После приема препарата внутрь десмопрессин обнаруживается в плазме крови уже через 15-30 минут, начало терапевтического действия (уменьшение полиурии, увеличение относительной плотности, осмолярности мочи) через 1 час; максимальная концентрация препарата или клинически значимая концентрация создается через 2-4 часа, длительность действия — около 8-12 часов.

При центральном несахарном диабете таблетки десмопрессина (минирин, натива) назначаются внутрь в начальной дозе 0,1 мг 2-3 раза в день. Оптимальная терапевтическая доза препарата подбирается индивидуально в течение первых 3-4 дней. У большинства пациентов суточная доза десмопрессина внутрь составляет 0,1—0,4 мг, но может достигать 1,2—1,6 мг.

Препараты десмопрессина принимаются внутрь за 40 мин. до еды или через 2 часа после еды (пища уменьшает всасывание препарата на 40%).

У пациентов с несахарным диабетом, страдающих одновременно ожирением, потребность в десмопрессине повышена, и может понадобиться увеличение дозы. При идиопатическом центральном несахарном диабете может возникнуть потребность в высоких дозах — до 1,2—1,4 мг в сутки.

При невозможности приема десмопрессина внутрь до еды или при наличии синдрома мальабсорбции принимать препарат можно под язык до полного рассасывания, разжевывать препарат нельзя.

При передозировке десмопрессина могут возникать кратковременные отеки лица, в этом случае необходимо дозу препарата снизить.

Десмопрессин (минирин) является также препаратом выбора для лечения ночного энуреза у детей, с этой целью он применяется в дозе 0,2 мг на ночь. При недостаточном эффекте можно повысить дозу до 0,3 мг перед сном (в отдельных случаях — даже до 0,4 мг).

Лечение препаратами десмопрессина в виде интраназального спрея

При интраназальном применении десмопрессина (пресайнекс, минипирин) начальная доза обычно составляет 10 мкг. После впрыскивания спрей распределяется по передней поверхности слизистой оболочки носа, быстро всасывается и начинает действовать уже через 15-30 минут, максимальный эффект проявляется уже через 1 час.

Суточная доза десмопрессина спрея может колебаться от 10 до 40 мкг.

Интраназальная форма десмопрессина может потребоваться пациентам с несахарным диабетом при одновременном наличии выраженных заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также у пациентов, перенесших неотложные операции по поводу заболеваний желудка и кишечника. Пациентам с низкой комплаентностью к приему таблеток десмопрессина натощак более подходит десмопрессин-спрей.

При переводе пациента с таблетированной формы десмопрессина на спрей необходимо исходить из следующего соотношения:

Таблетка десмопрессина 0,2 мг = 1 дозе спрея 10 мкг.

Основная цель лечения препаратами десмопрессина внутрь и интраназально — подобрать минимально эффективную дозу препарата для

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

купирования чрезмерной жажды и полиурии, что обеспечивает хорошее качество жизни пациенту с несахарным диабетом.

Лечение препаратами десмопрессина для парентерального применения

Для диагностики несахарного диабета вводят подкожно и внутримышечно взрослым и детям однократно 2 мкг. Для лечения несахарного диабета суточная доза для взрослых составляет 1-4 мкг, для детей — 0,4 мкг.

Для повышения уровня VIII фактора свертывания и фактора Виллебранда вводят внутривенно в дозе 0,3 мг/кг (пожилым 0,2 мг/кг). Период полураспада десмопрессина в крови составляет 1-4 ч, однако клинический эффект после его применения сохраняется в течение 12 ч (за счет действия высвободившихся факторов свертывания). При повторном введении отмечено снижение эффективности (восстановление функции клеток эндотелия происходит не ранее 12-24 ч).

Имеются сообщения и о применении для лечения несахарного диабета пролонгированных форм десмопрессина в виде масляного раствора, который вводится внутримышечно по 0,3—1 мл и может оказать терапевтический эффект в течение 72-96 часов.

Особенности лечения почечного несахарного диабета

При нефрогенном несахарном диабете имеется нечувствительность почечных канальцев к антидиуретическому гормону. Препараты десмопрессина при почечном несахарном диабете неэффективны.

При нефрогенном несахарном диабете важно выяснить его этиологию и в ряде случаев устранение причины, лечение основного заболевания может уменьшить клинические проявления несахарного диабета.

Специфических методов лечения несахарного диабета пока не существует.

В клинической практике для уменьшения полиурии при нефрогенном несахарном диабете применяют следующие препараты.

Гидрохлортиазид. Окончательно механизм положительного действия гидрохлортиазида при нефрогенном несахарном диабете неизвестен. Его парадоксальный антидиуретический эффект при несахарном нефрогенном диабете объясняют следующим образом:

- уменьшение объема внеклеточной жидкости, снижение скорости клубочковой фильтрации, меньшее поступление жидкости в собирательные трубочки почки и снижение объема мочи;
- увеличение реабсорбции натрия (особенно на фоне ограничения приема натрия с пищей) и воды в проксимальных почечных канальцах.

Гидрохлортиазид рекомендуется принимать в доза 25-50 мг/сут. Объем выделяемой мочи может уменьшаться при лечении гидрохлортиазидом на 25-50%.

Лечение гидрохлортиазидом следует проводить под контролем АД, периодически проверять уровень калия в крови (возможно развитие гипокалиемии), гликемию (гидрохлортиазид может нарушать толерантность к углеводам).

Для предупреждения развития гипокалиемии целесообразно к лечению гидрохлортиазидом добавить прием калийсберегающего диуретика амилорида, одновременно он увеличивает антидиуретический эффект гидрохлортиазида при несахарном диабете. Можно воспользоваться комбинированным препаратом модуретик, который содержит гидрохлортиазида 50 мг и амилорида (калийсберегающий диуретик) 5 мг.

Хлорпропамид — препарат сульфонилмочевины для лечения сахарного диабета. С этой целью в настоящее время практически не применяется. Однако установлено, что под влиянием хлорпропамида может повыситься чувствительность дистальных почечных канальцев к антидиуретическому гормону.

Хлорпропамид при нефрогенном сахарном диабете применяют внутрь, начиная с дозы 0,125 г 1 раз в день, и постепенно увеличивают дозу на 0,125 г до 0,25—0,5 г в сутки.

Следует помнить о возможности развития гипогликемии при лечении хлорпропамидом. Лечение хлорпропамидом и гидрохлортиазидом можно комбинировать. Целесообразно применение хлорпропамида при сочетании сахарного и несахарного диабета.

Нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют синтез простагландина Е2 и могут уменьшить полиурию при нефрогенном несахарном диабете на 10-25 %. Механизм этого эффекта неясен, возможно, полиурия снижается за счет снижения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации.

Можно применять индометацин 25-50 мг в сутки, ибупрофен — 600-800 мг в сутки. Следует помнить о возможных гастроэнтерологических побочных эффектах этих препаратов.

Несахарный диабет и беременность

При наступлении беременности у пациентки с центральным (гипоталамо-гипофизарным) несахарным диабетом продолжают лечение препаратами десмопрессина в тех же эффективных дозах, которые пациентка принимала до наступления еременности (Robertson G. L., 2005). Установлено, что десмопрессин в терапевтических дозах не проходит через плацентарный барьер. В экспериментальных исследованиях на животных доказано отсутствие тератогенного влияния десмопрессина на плод. Пигарева Е. А. (2009) указывает, что в настоящее время известно о более чем 150 случаях применения десмопрессина у беременных женщин без вреда для плода и организма женщины.

Как указывалось, возможно развитие гестационного несахарного диабета, то есть несахарного диабета, развившегося во время беременности у женщины, которая ранее не страдала этим заболеванием. Причиной гестационного несахарного диабета является разрушение антидиуретического гормона ферментами плаценты. Содержание антидиуретического гормона (аргинин-вазопрессина) в крови при гестационном несахарном диабете снижено. Чаще всего гестационный несахарный диабет развивается в III-м триместре, проявляется жаждой, полиурией, а после родов, как правило, исчезает. Десмопрессин может быть эффективен при гестационном несахарном диабете.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

111 Лечение синдрома приобретеного гипопитуитаризма у взрослых

Гипопитуитаризм (гипофизарная недостаточность) — заболевание, обусловленное полным или частичным выпадением секреции тропных гормонов аденогипофиза в результате поражения гипофиза или гипоталамуса, проявляющееся клиническими и лабораторными признаками недостаточности функции соответствующих периферических эндокринных желез.

Выпадение секреции аденогипофизом только одного тропного гормона обозначают как изолированный гипопитуитаризм, выпадение секреции нескольких (но не всех) тропных гормонов гипофиза — именуют частичным (парциальным) гипопитуитаризмом, при прекращении секреции всех тропных гормонов передней доли гипофиза говорят о пангипопитуитаризме (или генерализованном, тотальном гипопитуитаризме).

Точных данных о заболеваемости и распространенности гипопитуитаризма нет. В. С. Пронин, В. В. Потемкин (2013) указывают, что на 1 млн. населения в год регистрируются 8–10 новых случаев гипопитуитаризма. Заболевание чаще развивается у женщин, преимущественно в возрасте 30–60 лет.

В нашем руководстве обсуждается лишь лечение приобретенного гипопитуитаризма у взрослых пациентов.

Секреция тропных гормонов аденогипофиза находится под контролирующим влиянием гипоталамуса. При выключении стимулирующего влияния гипоталамуса на переднюю долю гипофиза секреция тропных гормонов гипофиза нарушается.

В связи с вышесказанным гипопитуитаризм условно подразделяют на:

- первичный, возникающий вследствие непосредственного повреждения или удаления аденогипофиза;
- вторичный, развивающийся вследствие анатомических (редко функциональных) нарушений в области гипоталамуса и, следовательно, ослабления стимулирующего влияния гипоталамуса на секрецию гормонов аденогипофизом.

Основные причины приобретенного гипопитуитаризма у взрослых

Первичный гипопитуитаризм

1. Опухоли гипофиза и опухоли в области перекреста зрительных нервов в непосредственной близости от гипофиза (у 45–70% пацентов с макроаденомой гипофиза развивается гипопитуитаризм).
2. Ишемический или геморрагический некроз гипофиза. Эта патология гипофиза может наблюдаться у женщин, перенесших тяжелые роды, осложнившиеся массивной кровопотерей или сепсисом (послеродовый гипопитуитаризм или синдром Шиена). При беременности развивается физиологическое увеличение передней доли гипофиза, он нуждается в увеличенном кровоснабжении. Если развивается тяжелое кровотечение, возникает ишемия гипофиза, а если развивается сепсис, возможны тромбоэмболии в портальной системе гипофиза. В итоге возникает тяжелая ишемия и даже некроз гипофиза, что приводит к гипопитуитаризму. Известно, что у 50–80% женщин с массивной кровопотерей в родах или послеродовом периоде развивается в разной степени выраженный гипопитуитаризм. В редких случаях гипопитуитаризм возникает у мужчин, перенесших тяжелую кровопотерю различной этиологии.
3. Последствия облучения гипофиза (телегамма- или рентгенотерапия, протонотерапия). В литературе имеются сообщения, что гипопитуитаризм развивается у 70–90% пациентов, перенесших облучение гипофиза.
4. Тяжелая черепно-мозговая травма с повреждением области гипофиза, особенно повторная. Гипопитуитаризм развивается у 70% пациентов, перенесших тяжелую травму головного мозга с повреждением гипофиза.
5. Последствия нейрохирургического вмешательства.

6. Синдром «пустого» турецкого седла — недостаточность диафрагмы турецкого седла, сопровождающаяся пролабированием мозговых оболочек в полость турецкого седла с «распластыванием» гипофиза по дну и стенкам турецкого седла. Эта патология наиболее часто выявляется в возрасте 35—55 лет, преимущественно у женщин, и у 5—20% пациентов осложняется гипопитуитаризмом. Развитие гипопитуитаризма при синдроме «пустого» турецкого седла объясняется не только компрессией клеток аденогипофиза, но и нарушением регулирующих влияний гипоталамуса на аденогипофиз.
7. Неспецифический лимфоцитарный (аутоиммунный) гипофизит. Гипопитуитаризм развивается у 50—70% пациентов с гипофизитом.
8. Тромбоз кавернозного синуса.
9. Инфекционно-воспалительные процессы с вовлечением области гипофиза (вирусный, бактериальный менингит, менингоэнцефалит и др.).
10. Хронические инфильтративно-гранулематозные заболевания с вовлечением гипофиза (гипопитуитаризм развивается у 60—70% пациентов с гистиоцитозом, у 20% пациентов с туберкулезным поражением центральной нервной системы, у 10% пациентов с саркоидозом). Возможно развитие гипопитуитаризма у пациентов с длительно текущим гемохроматозом, сифилитическим поражением центральной нервной системы.

Вторичный гипопитуитаризм

1. Опухоли центральной нервной системы, локализующиеся в области гипоталамуса (краниофарингома, астроцитома, минингиома и др.).
2. Последствия облучения гипоталамуса.
3. Последствия нейрохирургических операций, хирургическое вмешательство на ножке гипофиза.
4. Тяжелые черепно-мозговые травмы с повреждением, кровоизлиянием в гипоталамическую зону, переломы основания черепа.
5. Инфекционно-воспалительные процессы с повреждением гипоталамуса.
6. Хронические инфильтративно-гранулематозные заболевания с вовлечением области гипоталамуса (саркоидоз, туберкулез, гистиоцитоз и др.).

Клинические проявления гипопитуитаризма

Вследствие вышеуказанных причин происходит выпадение секреции тропных гормонов гипофиза передней долей и далее развивается недостаточность функции периферических эндокринных желез. При первичном гипопитуитаризме его клинические проявления в виде парциального гипопитуитаризма развиваются при разрушении не менее 70—75% клеток аденогипофиза, синдром пангипопитуитаризма — при гибели не менее 90% клеток передней доли гипофиза.

Вторичный гипопитуитаризм возникает при тяжелом повреждении гипоталамуса и выпадении продукции рилизинг-гормонов (либеринов), стимулирующих секрецию аденогипофизом тропных гормонов.

Клинические проявления гипопитуитаризма характеризуются симптомами недостаточности эндокринных желез, регуляция деятельности которых прекратилась в связи с нарушением секреции соответствующих тропных гормонов. У пациентов появляется клиническая симптоматика гипотиреоза, гипогонадизма, гипокортицизма, соматотропной недостаточности, гипопролактинемии (она протекает бессимптомно и проявляется у женщин только агалактией в послеродовом периоде — обычно как проявление синдрома Шиена). Недостаточная функция эндокринных желез подтверждается также соответствующими исследованиями.

Клинические наблюдения показывают, что в большинстве случаев вначале выпадает секреция соматотропного гормона, затем гонадотропинов, далее тиреотропного гормона, позже других выпадает секреция адренокортикотропного гормона.

В зависимости от количества выпавших тропных гормонов аденогипофиза клиническая картина гипопитуитаризма будет представлена симптомами недостаточности одной или нескольких эндокринных желез. При тотальном поражении гипофиза, включая заднюю долю, развивается пангипопитуитаризм и клиника несахарного диабета (в связи с недостатком антидиуретического гормона).

Дефицит гормона роста проявляется снижением мышечной силы, плохой переносимостью физических нагрузок (снижением физической выносливости), повышенным отложением жира в подкожной клетчатке и увеличением количества висцерального жира, снижением сократительной способности миокарда, снижением минеральной плотности костей, увеличением риска переломов, сухостью и истончением кожи, нарушениями сна, общей астенизацией и депрессией, снижением содержания в крови инсулиноподобного фактора роста и соматотропина.

Дефицит пролактина проявляется гипо- или агалактией в послеродовом периоде и невозможностью грудного вскармливания ребенка.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Вторичный гипогонадизм у мужчин характеризуется выраженным снижением полового влечения, эректильной дисфункцией, ослаблением или исчезновением эрекций, уменьшением или исчезновением вторичных половых признаков, уменьшением плотности, эластичности и объема яичек, уменьшением размеров полового члена, снижением содержания в крови тестостерона и гонадотропинов, ускоренным развитием остеопороза.

Вторичный гипогонадизм у женщин проявляется аменореей или олиго/опсоменореей, бесплодием, атрофией слизистой оболочки влагалища, уменьшением полового влечения, атрофией молочных желез, иногда недержанием мочи, быстрым развитием остеопороза, снижением содержания в крови эстрадиола, гонадотропина, постепенной гипотрофией матки (выявляется с помощью УЗИ).

Для **вторичного гипотиреоза** характерны апатия, вялость, гиподинамия, сонливость, мышечная слабость, ожирение, сухость кожи, выпадение волос, пастозность лица и всего тела, брадикардия, запоры, уменьшение объема щитовидной железы, гипохолестеринемия, анемия, снижение содержания в крови тиреотропина и тиреоидных гормонов.

Вторичный гипокортицизм (вторичная надпочечниковая недостаточность) характеризуется выраженной общей и мышечной слабостью, быстрой утомляемостью, похуданием, низким артериальным давлением, сниженным аппетитом, склонностью к гипогликемиям, при обострении надпочечниковой недостаточности — рвотой, диареей, болями в животе, низким содержанием в крови АКТГ и свободного кортизола как в вечерние, так и в утренние часы, низкой суточной экскрецией кортизола с мочой.

Принципы лечения

Приступая к лечению синдрома приобретенного гипопитуитаризма, следует выяснить его этиологию и, если возможно, устранить причину заболевания. Сделать это удается далеко не всегда. Иногда удаление опухоли головного мозга позволяет нормализовать внутричерепное давление и восстановить функцию гипоталамо-гипофизарной зоны.

Основной принцип лечения гипопитуитаризма — заместительная терапия с целью восполнения дефицита тех гормонов периферических эндокринных желез, которых в организме сейчас недостаточно. При сочетании дефицита нескольких гормонов в первую очередь необходимо провести лечение гипокортицизма, затем компенсировать дефицит тиреоидных гормонов, половых гормонов и в последнюю очередь решается вопрос о назначении заместительной терапии гормоном роста.

Правильная и своевременная заместительная гормональная терапия обеспечивает пациенту нормальное качество жизни.

Лечение вторичной надпочечниковой недостаточности глюкокортикоидными препаратами, лечение вторичного гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов, лечение гипогонадизма у мужчин и женщин препаратами половых гормонов проводится по общепринятым правилам (см. соответствующие главы руководства «Лечение гипотиреоза», «Лечение надпочечниковой недостаточности», «Лечение гипогонадизма»).

В данной главе мы обсуждаем лишь лечение гормоном роста. Здесь следует отметить, что при лечении приобретенного гипопитуитаризма у взрослых людей лечение соматотропным гормоном применяется редко.

Принято считать, что **показаниями для лечения препаратами гормона роста** при гипопитуитаризме взрослых могут быть:

- ярко выраженная клиническая симптоматика дефицита соматотропного гормона (следует отметить, что компенсация дефицита гормонов других эндокринных желез значительно сглаживает проявления недостатка гормона роста);
- очень низкий уровень инсулиноподобного фактора роста в крови.

Лечение проводится синтетическим рекомбинантным гормоном роста человека (соматотропином). Препарат выпускается в виде шприца-ручки, инъекции подкожно в живот или бедро в 20—22 ч ежедневно. Начальная доза соматотропина 0,05—0,8 МЕ/сут (0,03—0,09 МЕ/кг/нед). Лечение проводится под контролем уровня в крови инсулиноподобного фактора роста-1 (определение производится ежемесячно). Необходимо добиваться нормализации уровня инсулиноподобного фактора в крови. Дозы соматотропного гормона увеличивают постепенно ежемесячно на 0,2—0,5 МЕ и доводят до средней терапевтической дозы 0,125—0,25 МЕ/кг/нед (0,8—2,4 МЕ/сут).

При лечении гормоном роста возможны побочные эффекты: отеки, головная боль, артралгии, миалгии, обычно они постепенно проходят.

Симптоматика дефицита гормона роста уменьшается постепенно — в течение 3—6 месяцев лечения. При отсутствии эффекта от лечения препаратами гормона роста обсуждается возможность применения рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста.

Противопоказаниями к лечению препаратами гормона роста являются:

- злокачественная опухоль любой локализации;
- выраженная внутричерепная гипертензия;
- пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Пациенты с приобретенным гипопитуитаризмом постоянно наблюдаются эндокринологом и подлежат пожизненной заместительной терапии под контролем периодического определения уровня гормонов в крови (кортизола, свободного тироксина, трийодтиронина, половых гормонов, при необходимости — инсулиноподобного фактора роста).

Лечение гипопитуитарного криза и комы

Гипопитуитарный криз — крайне тяжелая степень гипопитуитарной (гипофизарной) недостаточности, характеризующаяся резчайшим обострением ее клинической и лабораторной симптоматики.

При позднем распознавании гипопитуитарного криза и несвоевременном оказании помощи больной теряет сознание, развивается *гипопитуитарная кома.*

Этиология

Гипопитуитарный криз (кома) развивается у лиц, страдающих гипоталамо-гипофизарной недостаточностью (чаще всего у больных послеродовым гипопитуитаризмом — болезнью Шиена и у больных с болезнью Симмондса).

Развитию гипопитуитарного криза и комы способствуют следующие факторы:

- поздняя диагностика гипопитуитаризма и отсутствие заместительной гормональной терапии;
- прекращение заместительной гормональной терапии;
- физическая травма;
- психоэмоциональные стрессовые ситуации;
- интенсивное физическое напряжение;
- присоединение инфекционно-воспалительных процессов (пневмоний и др.);
- оперативные вмешательства, особенно длительные и обширные, без соответствующей предоперационной подготовки;
- переохлаждение;
- необоснованное применение наркотиков, снотворных средств, инсулина;
- кровоизлияние в опухоль гипофиза или инфаркт опухоли гипофиза (в этом случае гипопитуитарный криз развивается остро, внезапно).

Патогенез

Патогенез гипопитуитарного криза и комы заключается прежде всего в резком усилении дефицита гормонов щитовидной железы и коры надпочечников в связи с резким снижением или полным прекращением секреции тиреотропина и кортикотропина, вследствие чего у больного не развиваются оптимальные адаптационные реакции в ответ на перечисленные этиологические факторы, которые являются своего рода выраженными стрессовыми факторами.

В крови больных при гипоталамо-гипофизарном кризе отмечается очень низкий уровень кортикотропина, тиреотропина, меланоцитостимулирующего гормона, гонадотропных гормонов, соматотропина, тиреоидных гормонов и кортизола.

Определяющими степень тяжести гипопитуитарного криза являются глюкокортикоидная и тиреоидная недостаточность, однако и дефицит других гормонов, перечисленных выше, также оказывает значительное влияние, усугубляя течение криза.

Резко выраженная гипофункция периферических эндокринных желез ведет к тяжелым нарушениям почек и сердечно-сосудистой системы, всех видов обмена (прежде всего углеводного — гипогликемия), водно-электролитным нарушениям, что в конечном итоге и определяет прогноз при гипопитуитарном кризе.

Клиническая картина

Как правило, гипопитуитарный криз развивается постепенно, в течение нескольких дней (острое, внезапное развитие криза бывает в случае кровоизлияния в аденому гипофиза).

У больных постепенно нарастает выраженная слабость, они жалуются на отсутствие аппетита (возможно даже отвращение к пище), тошноту, нередко рвоту, сонливость, головокружение.

Больные становятся вялыми, адинамичными, безучастными к окружающему, предпочитают почти полный день пребывать в постели, нарастает мышечная слабость, больному трудно обслуживать себя. Наконец, в состоянии криза наступает полная прострация.

Больной истощен, кожа очень бледна (при развитии гипотиреоза может иметь бледно-желтую окраску), сухая, холодная. Температура тела снижена. Однако при сопутствующих инфекционно-воспалительных процессах температура тела может быть повышена. Вторичные половые признаки отсутствуют.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Лицо бледное, пастозное, пульс редкий, наполнение пульса значительно снижено, возможны аритмии. Тоны сердца глухие, нередко прослушивается экстрасистолическая аритмия.

Дыхание редкое, в прекоматозном и коматозном состоянии возможно появление дыхания Чейн-Стокса, Биотта.

Язык сухой, может быть увеличен в объеме, губы сухие. Живот мягкий, однако в случае выраженной симптоматики надпочечниковой недостаточности возможно напряжение мышц брюшной стенки. Печень и селезенка не увеличены.

У некоторых пациентов быстро развивается, кроме того, симптоматика несахарного диабета (сильная жажда, частое обильное мочеиспускание) в связи с поражением задней доли гипофиза и дефицитом антидиуретического гормона.

Мочеиспускание в период криза и в коме непроизвольное, характерно постепенное развитие олигоанурии.

При исследовании нервной системы выявляется снижение сухожильных рефлексов, угнетение брюшных рефлексов, однако при наличии гипогликемии и гипокальциемии они оказываются повышенными, возможны судороги. При развитии комы больные полностью теряют сознание.

Условно, в зависимости от преобладания определенной симптоматики, можно выделить следующие варианты.

1. **Гипотиреоидный** — в клинической картине на первый план выступают симптомы гипотиреоза (преобладают сонливость, гипотермия, брадикардия, упорные запоры, сухость и шелушение кожи).
2. **Гипогликемический** — чувство голода, психическое и двигательное возбуждение, судороги, резкое снижение уровня глюкозы в крови, влажность кожи, широкие зрачки.
3. **Гипокортикоидный** — на первый план в клинической картине выступают симптомы надпочечниковой недостаточности (с выраженной артериальной гипотензией, обезвоживанием, рвотой, болями в животе, гипонатриемией, гипохлоремией, гипогликемией, гиперкалиемией, снижением уровня кортизола в крови).
4. **Смешанный**, наиболее частый, сочетающий обычно выраженные признаки гипотиреоидной и надпочечниковой недостаточности.
5. **Дисэлектролитный** — с преобладанием водно-электролитных нарушений (гипонатриемии, гипохлоремии, гиперкалиемии, гипокальциемии), обезвоживания, судорог.
6. **Нервно-психический** — с преобладанием в клинике бреда, галлюцинаций, с судорогами.

Лабораторные данные

В общем анализе крови определяются анемия, лейкопения, лимфоцитоз, увеличение СОЭ. Биохимический анализ крови выявляет гипогликемию, гипонатриемию, гипохлоремию, гиперкалиемию, гипопротеинемию, увеличение уровня креатинина, мочевины.

Содержание в крови гормонов АКТГ, ТТГ, Т3, Т4, кортизола, СТГ резко снижено.

В общем анализе мочи возможно появление белка, цилиндров.

Инструментальные исследования

Учитывая тяжесть состояния больных, выполнить инструментальное обследование в полном объеме невозможно. Наиболее доступны обычно ЭКГ, УЗИ.

На ЭКГ выявляются синусовая брадикардия, проявления гиперкалиемии (удлинение интервала PQ, увеличение зубца T), дистрофические изменения (увеличение систолического показателя, смещение интервала ST книзу от изолинии).

УЗИ сердца нередко выявляет выпот в полости перикарда (характерный признак гипотиреоза), уменьшение надпочечников в размерах.

Лечебные мероприятия

Лечебные мероприятия при гипопитуитарном кризе аналогичны лечению надпочечникового криза и гипотиреоидной комы (см. соответствующие главы). Больные должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации, следует ввести катетер в кубитальную или подключичную вену, взять кровь для определения содержания в ней глюкозы, натрия, калия, хлоридов, мочевины и, если позволяют лабораторные условия, кортизола, трийодтиронина, тироксина, тропных гормонов гипофиза (соматотропина, кортикотропина). В палате необходимо поддерживать температуру +25 °С.

Больному сразу вводят внутривенно 100 мг *гидрокортизона гемисукцината* или *солукортэфа*, в дальнейшем вводят внутривенно капельно по 50—100 мг в *изотоническом растворе натрия хлорида* каждые 4—6 ч с постепенным переходом (обычно на 2-й день лечения) на внутримышечное введение по 500—100 мг каждые 6 ч. Величина дозы гидрокортизона гемисукцината или солукортэфа зависит от тяжести состояния больного, уровня артериального давления и гликемии. При отсутствии водорастворимых препаратов гидрокорти-

зона необходимо внутривенно вводить *преднизолон* в дозе 60–90 мг, затем внутривенно капельно по 30–60 мг каждые 4–6 ч и приблизительно со 2-го дня лечения — по 30 мг каждые 6 ч.

При резко выраженной и стойкой артериальной гипертензии целесообразно вводить внутривенно капельно *допмин* (методика изложена в разделе «Надпочечниковый криз»).

Не ранее 12–24 ч от начала лечения глюкокортикоидами следует приступить к лечению тиреоидными препаратами. Такой интервал времени необходимо соблюдать в связи с большой чувствительностью больных с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью к гормонам щитовидной железы. Более раннее назначение тиреоидных препаратов может усугубить явления надпочечниковой недостаточности.

Тиреоидные препараты вводятся внутривенно или через желудочный зонд под контролем частоты пульса, дыхания, артериального давления, температуры тела, ЭКГ. Методика лечения тиреоидными препаратами описана в гл. «Лечение гипотиреоидной комы».

Одновременно с глюкокортикоидной и тиреоидной терапией в первые двое суток для борьбы с обезвоживанием и гипогликемией внутривенно капельно вводят около 500–1000 мл изотонического раствора натрия хлорида и 500–1000 мл 5% раствора глюкозы. Внутривенное капельное введение жидкости производится под контролем артериального давления, суточного диуреза. Обычно во избежание перегрузки сердца (при олигурии, сердечной недостаточности) количество внутривенно вводимой жидкости ограничивают до 1000–2000 мл в сутки.

При стойкой гипонатриемии (115 ммоль/л и ниже) вводят внутривенно струйно 10–20 мл 10% раствора натрия хлорида, при выраженной гипогликемии — 40–50 мл 40% раствора глюкозы.

При развитии гипопитуитарной комы проводится вышеизложенная терапия и, кроме того, искусственная вентиляция легких.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

112 Лечение синдрома гиперпролактинемии

Этиология и патогенез

Гиперпролактинемия - это симптомокомплекс, обусловленный избыточной, патологической секрецией пролактина, характеризующийся нарушением функции репродуктивной системы у женщин и мужчин и нередко галактореей — выделением из грудных желез молокоподобного содержимого. Пролактин синтезируется лактотрофами передней доли гипофиза.

Основным фактором, *ингибирующим* секрецию пролактина, является дофамин, вырабатывающийся в гипоталамусе и поступающий по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту в гипофиз. В передней доле гипофиза дофамин связывается с Д2-рецепторами лактотрофов и ингибирует секрецию пролактина.

Стимулирующее влияние на секрецию пролактина оказывают следующие факторы:

- тиреотропин-рилизинг-гормон, вырабатывается в гипоталамусе и рассматривается как пролактин-рилизинг-гормон. Тиреотропин-рилизинг-гормон стимулирует секрецию передней долей гипофиза тиреотропного гормона и пролактина. Это обстоятельство объясняет механизм развития гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе;
- эстрогены (уже через 2-3 дня после начала применения эстрогенов возрастает базальная и стимулированная секреция пролактина);
- вазоактивный интестинальный полипептид, который синтезируется в кишечнике, в поджелудочной железе, а также в гипоталамусе;
- серотонин (присутствует также и в гипоталамусе, как нейротрансмиттер).

Биологическое действие пролактина у женщин. В женском организме пролактин выполняет следующие функции:

- стимулирует рост молочных желез (вместе с эстрогенами, которые играют определяющую роль; во время беременности — вместе с хорионическим соматомаммотропином или плацентарным лактогеном);
- стимулирует образование молока в молочных железах;
- поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона;
- стимулирует секрецию надпочечниковых андрогенов;
- оказывает отчетливое влияние на поведение, стимулирует родительские реакции, материнский инстинкт — «синдром материнской любви»;
- способствует росту сальных желез и внутренних органов.

Биологические эффекты пролактина в мужском организме. В мужском организме пролактин осуществляет следующие функции (речь идет о физиологических уровнях гормона):

- потенцирует действие лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов на поддержание (осуществление) сперматогенеза;
- усиливает обменные процессы в яичках и увеличивает их массу;
- усиливает метаболические процессы в сперматозоидах, регулирует их подвижность и сперматогенез;
- стимулирует образование секрета предстательной железы; предстательная железа выделяет пролактин, содержание которого в эякуляте выше, чем в крови;
- путем взаимодействия с рецепторами к пролактину в клетках Лейдига регулирует в них синтез тестостерона.

Пролактину присущи также **дополнительные эффекты, одинаковые у женщин и мужчин**:

- стимулирует анаболические реакции;
- обладает жиромобилизующим эффектом (стимулирует распад жиров до неэстерифицированных жирных кислот и триглицеридов);
- увеличивает образование хондроитинсульфатов в хрящах;
- повышает образование соматомединов (ИФР-1) в печени;
- стимулирует β_1-адренорецепторы миокарда;
- является иммуномодулятором.

Пролактин имеет *суточный ритм секреции*, описано около 14 пиков его секреции, наибольшая секреция его наблюдается с 2 часов ночи до 6 часов утра, в 13 часов и с 15 до 16-17 часов. Особенно велика секреция пролактина во время ночного сна.

Прежде чем начать лечение синдрома гиперпролактинемии, необходимо выяснить ее этиологию, иногда устранение причины приводит к уменьшению проявлений синдрома гиперпролактинемии или полному его устранению.

Причины синдрома гиперпролактинемии.

1. *Физиологические состояния*:
 - беременность и лактация;
 - стрессовые ситуации (взятие крови для определения содержания в ней пролактина следует производить при спокойном психоэмоциональном статусе пациента);
 - интенсивная физическая нагрузка, половой акт, сон.
2. *Патологические состояния гипоталамуса*:
 - опухоли гипоталамуса;
 - инфильтративно-гранулематозный процесс в области гипоталамуса при саркоидозе, туберкулезе, гистиоцитозе, сифилисе;
 - перенесенный менингоэнцефалит;
 - лучевые поражения гипоталамуса;
 - черепно-мозговая травма и хирургические вмешательства в области гипоталамогипофизарной зоны с повреждением путей поступления допмина (пролактин-ингибирующего фактора) из гипоталамуса в гипофиз;
 - нарушение кровообращения в головном мозге с вовлечением гипоталамуса.
3. *Патологические состояния гипофиза*:
 - пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (микро- или макропролактинома);
 - соматотропинома (вызывает акромегалию) с одновременной гиперпродукцией соматотропина и пролактина;
 - болезнь Иценко-Кушинга (аденома или гиперплазия гипофиза с гиперпродукцией кортикотропина и развитием гиперкортицизма, нередко при этом имеется и гиперпродукция пролактина);
 - синдром «пустого турецкого седла» (обусловлен пролабированием арахноидальной оболочки в полость турецкого седла) — может сопровождаться транзиторной гиперпролактинемией;
 - травматическое повреждение гипофиза (при этом чаще наблюдается гипопитуитаризм, но возможна и гиперпролактинемия);
 - лимфоцитарный гипофизит;
 - краниофарингома, интраселлярная менингиома, интраселлярная герминома;
 - киста кармана Ратке.
4. *Симптоматическая гиперпролактинемия* (при заболеваниях и состояниях, не связанных с первичным органическим процессом в гипоталамо-гипофизарной зоне):
 - при поражении периферических эндокринных желез (первичный гипотиреоз, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, синдром поликистозных яичников; врожденная дисфункция коры надпочечников);
 - цирроз печени, особенно при печеночной недостаточности;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - эндометриоз;
 - мастопатии;
 - хронический алкоголизм;
 - некоторые формы шизофрении, эпилепсии; часто повторяющиеся панические расстройства;
 - хронический простатит;
 - внегипофизарные опухоли, продуцирующие пролактин (рак легких, гипернефрома);
 - гиперпролактинемия профессиональных спортсменов;
 - после операций на грудной клетке, позвоночнике, в области шеи, таза;
 - при инфицировании herpes zoster.
5. *Гиперпролактинемия, обусловленная приемом лекарственных препаратов*. Большая группа лекарственных средств может быть причиной гиперпролактинемии, их отмена приводит к нормализации уровня пролактина в крови. Гиперпролактинемию вызывают:
 - антиконвульсанты;
 - антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина — пароксетин, дезипрамин, ингибитор моноаминоксидазы моклобемид и др.);
 - антигипертензивные средства (резерпин, α-метилдопа — допегит, антагонист кальциевых каналов верапамил);
 - регулятор желудочно-кишечной моторики метоклопрамид — церукал;
 - эстрогены;
 - нейролептики, в частности, галоперидол, перфеназин, рисперидон;
 - опиаты: морфин, промедол;
 - наркотики: героин, кокаин и др.;
 - кодеин;
 - антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.);
 - амфетамин.
6. *Идиопатическая (эссенциальная) гиперпролактинемия*. В эту группу включается изолированная гиперпродукция пролактина гипофизом без его локальных изменений.

Распространенность синдрома гиперпролактинемии колеблется от 0,15% до 1,6-1,8%. Наиболее часто гиперпролактинемия встречается среди женщин в возрасте 25-45 лет.

Приблизительно у 60% пациентов с гиперпролактинемией она обусловлена опухолью аденогипофиза пролактиномой.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Различают микропролактиномы (размер опухоли до 10 мм) и макропролактиномы (размер опухоли больше 10 мм).

Клинические проявления

Синдром гиперпролактинемии имеет характерные клинические проявления:

1. **Нарушение репродуктивной функции** – представлено симптомами гипогонадизма.
 Гиперпролактинемия у девушек в пубертате обусловливает задержку появления менструаций, нерегулярный менструальный цикл, реже – первичную или вторичную аменорею. У женщин репродуктивного возраста нарушается менструальный цикл (опсоменорея, олигоменорея, аменорея, менометрорагии), развивается бесплодие. При гинекологическом осмотре констатируется гипоплазия матки. Возможен гирсутизм.
 Нарушение репродуктивной функции у мужчин проявляется снижением либидо, эректильной дисфункцией, нарушением сперматогенеза и бесплодием, уменьшением выраженности вторичных половых признаков, иногда некоторым уменьшением полового члена и яичек.
 Нарушение репродуктивной функции обусловлено тем, что избыток пролактина снижает гипоталамическую секрецию гонадолиберинов с последующим уменьшением секреции гонадотропных гормонов, страдает также цикличность их продукции, снижается синтез эстрогенов, у мужчин гиперпролактинемия непосредственно ингибирует синтез тестостерона.
 Нарушаются механизмы обратной связи между половыми и гонадотропными гормонами у мужчин и женщин.
2. **Галакторея** – выделение молокоподобной жидкости из грудных желез, признак непостоянный, у 20% пациенток является первым симптомом заболевания, степень выраженности бывает разная. Может наблюдаться у мужчин в нерезко выраженной степени, но очень редко.
3. **Неврологическая симптоматика** наиболее часто наблюдается при опухолевом генезе синдрома гиперпролактинемии и проявляется головными болями, симптомами поражения черепно-мозговых нервов, офтальмоплегией, птозом, ограничением полей зрения, атрофией зрительного нерва и снижением остроты зрения (но все эти симптомы наиболее характерны для макропролактиномы или экстраселлярной опухоли).
4. **Психоэмоциональные расстройства** (общая слабость, плохое настроение, сужение круга интересов, нарушение внимания, памяти).
5. При длительном существовании синдрома гиперпролактинемии снижается минеральная плотность костной ткани и развивается остеопороз.

Диагноз

Для подтверждения гиперпролактинемии производится *определение содержания пролактина в крови*. Взятие крови на исследование лучше производить в 9-11 часов утра, при более раннем взятии крови может сохраняться гиперпролактинемия, обусловленная ночным сном.

Содержание пролактина в крови здоровых женщин репродуктивного возраста не превышает 20 нг/мл (600 мЕД/л), у мужчин – не более 15 нг/мл (450 мЕД/л).

Как правило, при микроаденомах (микропролактиномах) уровень пролактина в крови более 5000 мЕД/л, при макропролактиноме – более 10000 мЕД/л.

Желательно проводить определение пролактина не менее чем двукратное.

При бессимптомной (асимптомной) гиперпролактинемии следует исключать *феномен макропролактинемии*. Известно, что клинические проявления гиперпролактинемии обусловлены пролактином с молекулярной массой 23 кДа. При макропролактинемии в крови преобладают полимерные димеры пролактина или комплексы пролактина с IgG, обладающие большим молекулярным весом и практически отсутствием биологических эффектов. Для выявления макропролактинемии следует пользоваться реакцией преципитации с полиэтиленгликолем.

Основным визуализирующим методом диагностики опухолевой природы гиперпролактинемии (пролактиномы или других опухолей гипоталамо-гипофизарной области) является *магнитно-резонансная томография головного мозга* с применением контрастного усиления. При невозможности выполнения МРТ производят компьютерную томографию головного мозга.

Идиопатическую гиперпролактинемию констатируют тогда, когда имеется стойкая гиперпролактинемия, но отсутствуют патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии и исключены все возможные другие причины гиперпролактинемии, указанные в разделе «Этиология

Причины синдрома гиперпролактинемии.

1. *Физиологические состояния*:
 - беременность и лактация;
 - стрессовые ситуации (взятие крови для определения содержания в ней пролактина следует производить при спокойном психоэмоциональном статусе пациента);
 - интенсивная физическая нагрузка, половой акт, сон.
2. *Патологические состояния гипоталамуса*:
 - опухоли гипоталамуса;
 - инфильтративно-гранулематозный процесс в области гипоталамуса при саркоидозе, туберкулезе, гистиоцитозе, сифилисе;
 - перенесенный менингоэнцефалит;
 - лучевые поражения гипоталамуса;
 - черепно-мозговая травма и хирургические вмешательства в области гипоталамо-гипофизарной зоны с повреждением путей поступления допмина (пролактин-ингибирующего фактора) из гипоталамуса в гипофиз;
 - нарушение кровообращения в головном мозге с вовлечением гипоталамуса.
3. *Патологические состояния гипофиза*:
 - пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (микро- или макропролактинома);
 - соматотропинома (вызывает акромегалию) с одновременной гиперпродукцией соматотропина и пролактина;
 - болезнь Иценко-Кушинга (аденома или гиперплазия гипофиза с гиперпродукцией кортикотропина и развитием гиперкортицизма, нередко при этом имеется и гиперпродукция пролактина);
 - синдром «пустого турецкого седла» (обусловлен пролабированием арахноидальной оболочки в полость турецкого седла) — может сопровождаться транзиторной гиперпролактинемией;
 - травматическое повреждение гипофиза (при этом чаще наблюдается гипопитуитаризм, но возможна и гиперпролактинемия);
 - лимфоцитарный гипофизит;
 - краниофарингома, интраселлярная менингиома, интраселлярная герминома;
 - киста кармана Ратке.
4. *Симптоматическая гиперпролактинемия* (при заболеваниях и состояниях, не связанных с первичным органическим процессом в гипоталамо-гипофизарной зоне):
 - при поражении периферических эндокринных желез (первичный гипотиреоз, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, синдром поликистозных яичников; врожденная дисфункция коры надпочечников);
 - цирроз печени, особенно при печеночной недостаточности;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - эндометриоз;
 - мастопатии;
 - хронический алкоголизм;
 - некоторые формы шизофрении, эпилепсии; часто повторяющиеся панические расстройства;
 - хронический простатит;
 - внегипофизарные опухоли, продуцирующие пролактин (рак легких, гипернефрома);
 - гиперпролактинемия профессиональных спортсменов;
 - после операций на грудной клетке, позвоночнике, в области шеи, таза;
 - при инфицировании herpes zoster.
5. *Гиперпролактинемия, обусловленная приемом лекарственных препаратов*. Большая группа лекарственных средств может быть причиной гиперпролактинемии, их отмена приводит к нормализации уровня пролактина в крови. Гиперпролактинемию вызывают:
 - антиконвульсанты;
 - антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина — пароксетин, дезипрамин, ингибитор моноаминоксидазы моклобемид и др.);
 - антигипертензивные средства (резерпин, α-метилдопа — допегит, антагонист кальциевых каналов верапамил);
 - регулятор желудочно-кишечной моторики метоклопрамид — церукал;
 - эстрогены;
 - нейролептики, в частности, галоперидол, перфеназин, рисперидон;
 - опиаты: морфин, промедол;
 - наркотики: героин, кокаин и др.;
 - кодеин;
 - антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.);
 - амфетамин.
6. *Идиопатическая (эссенциальная) гиперпролактинемия.* В эту группу включается изолированная гиперпродукция пролактина гипофизом без его локальных изменений.

Распространенность синдрома гиперпролактинемии колеблется от 0,15% до 1,6-1,8%. Наиболее часто гиперпролактинемия встречается среди женщин в возрасте 25-45 лет.

Приблизительно у 60% пациентов с гиперпролактинемией она обусловлена опухолью аденогипофиза пролактиномой.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Различают микропролактиномы (размер опухоли до 10 мм) и макропролактиномы (размер опухоли больше 10 мм).

Клинические проявления

Синдром гиперпролактинемии имеет характерные клинические проявления:

1. **Нарушение репродуктивной функции** – представлено симптомами гипогонадизма.
 Гиперпролактинемия у девушек в пубертате обусловливает задержку появления менструаций, нерегулярный менструальный цикл, реже – первичную или вторичную аменорею. У женщин репродуктивного возраста нарушается менструальный цикл (опсоменорея, олигоменорея, аменорея, менометроррагии), развивается бесплодие. При гинекологическом осмотре констатируется гипоплазия матки. Возможен гирсутизм.
 Нарушение репродуктивной функции у мужчин проявляется снижением либидо, эректильной дисфункцией, нарушением сперматогенеза и бесплодием, уменьшением выраженности вторичных половых признаков, иногда некоторым уменьшением полового члена и яичек.
 Нарушение репродуктивной функции обусловлено тем, что избыток пролактина снижает гипоталамическую секрецию гонадолиберинов с последующим уменьшением секреции гонадотропных гормонов, страдает также цикличность их продукции, снижается синтез эстрогенов, у мужчин гиперпролактинемия непосредственно ингибирует синтез тестостерона.
 Нарушаются механизмы обратной связи между половыми и гонадотропными гормонами у мужчин и женщин.
2. **Галакторея** – выделение молокоподобной жидкости из грудных желез, признак непостоянный, у 20% пациенток является первым симптомом заболевания, степень выраженности бывает разная. Может наблюдаться у мужчин в нерезко выраженной степени, но очень редко.
3. **Неврологическая симптоматика** наиболее часто наблюдается при опухолевом генезе синдрома гиперпролактинемии и проявляется головными болями, симптомами поражения черепно-мозговых нервов, офтальмоплегией, птозом, ограничением полей зрения, атрофией зрительного нерва и снижением остроты зрения (но все эти симптомы наиболее характерны для макропролактиномы или экстраселлярной опухоли).
4. **Психоэмоциональные расстройства** (общая слабость, плохое настроение, сужение круга интересов, нарушение внимания, памяти).
5. При длительном существовании синдрома гиперпролактинемии снижается минеральная плотность костной ткани и развивается остеопороз.

Диагноз

Для подтверждения гиперпролактинемии производится *определение содержания пролактина в крови*. Взятие крови на исследование лучше производить в 9-11 часов утра, при более раннем взятии крови может сохраняться гиперпролактинемия, обусловленная ночным сном.

Содержание пролактина в крови здоровых женщин репродуктивного возраста не превышает 20 нг/мл (600 мЕД/л), у мужчин – не более 15 нг/мл (450 мЕД/л).

Как правило, при микроаденомах (микропролактиномах) уровень пролактина в крови более 5000 мЕД/л, при макропролактиноме – более 10000 мЕД/л.

Желательно проводить определение пролактина не менее чем двукратное.

При бессимптомной (асимптомной) гиперпролактинемии следует исключать *феномен макропролактинемии*. Известно, что клинические проявления гиперпролактинемии обусловлены пролактином с молекулярной массой 23 кДа. При макропролактинемии в крови преобладают полимерные димеры пролактина или комплексы пролактина с IgG, обладающие большим молекулярным весом и практически отсутствием биологических эффектов. Для выявления макропролактинемии следует пользоваться реакцией преципитации с полиэтиленгликолем.

Основным визуализирующим методом диагностики опухолевой природы гиперпролактинемии (пролактиномы или других опухолей гипоталамо-гипофизарной области) является *магнитно-резонансная томография головного мозга* с применением контрастного усиления. При невозможности выполнения МРТ производят компьютерную томографию головного мозга.

Идиопатическую гиперпролактинемию констатируют тогда, когда имеется стойкая гиперпролактинемия, но отсутствуют патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии и исключены все возможные другие причины гиперпролактинемии, указанные в разделе «Этиология

и патогенез». Имеются литературные данные о том, что в последующем у 10% таких пациентов через некоторое время диагностируется микроаденома, а у 30% может наступить спонтанная ремиссия.

Для исключения гиперпролактинемии, обусловленной фармакологическими препаратами, рекомендуется повторное определение уровня пролактина в крови через 72 часа после отмены препарата. При лекарственном генезе гиперпролактинемии после отмены препарата, подозреваемого в происхождении гиперпролактинемии, уровень пролактина в крови нормализуется.

Пациентам с гиперпролактинемией рекомендуется провести исследование состояния щитовидной железы, печени, почек, исключить или доказать наличие причин, вызывающих гиперпролактинемию.

Лечение

Этиологическое лечение

Эффективное этиологическое лечение, по сути, возможно при лекарственной гиперпролактинемии: прекращение приема препарата, вызывавшего гиперпролактинемию, приводит к нормализации уровня пролактина в крови. При невозможности отмены препарата (например, нейролептика в психиатрической практике) после консультации психиатра и оценки риска обострения заболевания и острого психоза принимается решение о возможности продолжения приема нейролептика и одновременно назначения агонистов дофаминовых рецепторов для нормализации уровня пролактина в крови.

В комплексной лечебной программе гиперпролактинемического синдрома по возможности учитываются многочисленные этиологические факторы и проводится их коррекция и лечение состояний, вызвавших гиперпролактинемию.

Лечение гиперпролактинемического синдрома опухолевого генеза (как правило, пролактиномы)

Основными целями лечения являются:

- нормализация содержания пролактина в крови;
- уменьшение объема опухоли;
- устранение (коррекция) гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности;
- предотвращение рецидива или возобновления опухоли.

Применение агонистов дофаминовых рецепторов

В настоящее время общепринято считать, что главным методом лечения (методом выбора) гиперпролактинемического синдрома опухолевого генеза (пролактинома) является медикаментозная терапия — применение агонистов дофаминовых рецепторов.

Формы выпуска агонистов дофаминовых рецепторов изложены в главе «Лечение акромегалии».

Механизм действия агонистов допаминовых рецепторов при гиперпролактинемии заключается в том, что они взаимодействуют со специфическими Д2-дофаминергическими рецепторами на поверхности пролактинсекретирующих клеток (пролактотрофов) опухоли передней доли гипофиза. После этого взаимодействия в лактотрофах снижается уровень цАМФ и внутриклеточного кальция, в результате чего торможение секреции пролактина происходит уже в первые часы (быстрый эффект); наряду с этим снижается транскрипция гена пролактина, и это ведет к снижению продукции пролактина в течение нескольких дней (медленный эффект).

Агонисты дофаминовых рецепторов уменьшают также митоз в пролактотрофах и в конечном итоге уменьшают объем опухоли (пролактиномы).

Кроме того, под влиянием агонистов рецепторов дофамина в пролактиноме происходит некроз клеток, микрокровоизлияния с последующим развитием фиброза.

Препаратом первой линии является каберголин (достинекс) — селективный агонист Д2-дофаминовых рецепторов с длительным периодом полувыведения, что позволяет применять его 1-2 раза в неделю. Препарат выпускается в таблетках по 0,5 мг. Начинают лечение с дозы 0,25—0,5 мг (1/2-1 таблетка) 2 раза в неделю вечером во время еды. Затем дозу увеличивают на 0,25—0,5 мг каждые 4 недели под контролем уровня пролактина в крови до нормализации его уровня. Эффективная доза препарата может составить 1-2 мг в неделю, однако в некоторых случаях может понадобиться доза до 4 мг в неделю (2 мг 2 раза в неделю), которую не следует превышать. После достижения нормопролактинемии уровень пролактина можно проверять 1 раз в 6 месяцев.

Каберголин считается наиболее эффективным среди всех агонистов дофаминовых рецепторов как в отношении нормализации уровня пролактина, так и в уменьшении объема пролактиномы. Частота ремиссий после отмены каберголина составляет 60%, резистентность к лечению по отношению к уровню пролактина встречается всего

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

лишь в 11% случаев у пациентов, получающих каберголин.

Второй препарат для лечения гиперпролактинемии хинаголид (норпролак) — селективный агонист Д2-дофаминергических рецепторов в таблетках по 25, 50, 75 и 150 мкг. Препарат принимается в начальной дозе 25 мкг 1 раз в сутки перед сном с небольшим количеством пищи, затем дозу увеличивают каждые 3-5 дней на 25 мкг в зависимости от переносимости препарата. Обычно средняя терапевтическая доза составляет 75 мкг в сутки. При необходимости далее дозу увеличивают на 25 мкг в месяц под контролем содержания пролактина в крови до максимальной суточной дозы 150-300 мкг.

Возможно применение бромокриптина (бромэргона, парлодела) в таблетках по 2,5 мг. Бромокриптин — неселективный агонист дофаминовых рецепторов. Начальная доза препарата составляет 0,625—1,25 мг (1/4-1/2 таблетки) на ночь с приемом пищи; дозу увеличивают каждые 3-7 дней (в зависимости от переносимости препарата, в частности, с учетом степени снижения артериального давления) на 1/4-1/2 таблетки (0,625—1,25 мг) до средней суточной дозы 2,5—7,5 мг (дозу 7,5 мг делят на 3 приема в день во время еды). Г.А.Мельниченко (2009) указывает, что при необходимости возможно даже дальнейшее увеличение дозы на 2,5 мг ежемесячно под контролем уровня пролактина в крови до максимальной суточной дозы 12,5 мг.

Следует отметить, что в настоящее время бромокриптин применяется реже, так как он реже вызывает ремиссии (у 37% после отмены), к нему чаще наблюдается резистентность, он хуже переносится (возможны выраженные побочные эффекты).

Возможные *побочные эффекты* при лечении агонистами дофаминовых рецепторов:

- со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, тошнота, рвоты, запоры, диспепсические явления;
- со стороны нервной системы: головокружение (особенно постуральное), сонливость днем или бессонница ночью, головная боль, астенизация;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия (особенно постуральная), в некоторых случаях постуральный коллапс (при лечении большими дозами препаратов).

Следует отметить, что побочные эффекты могут быть значительно выражены в начале лечения, затем они постепенно уменьшаются. Наименее выражены побочные эффекты у каберголина.

Лечение агонистами дофаминовых рецепторов пациенток с гиперпролактинемическим синдромом позволяет нормализовать содержание пролактина в крови, восстановить нормальный, регулярный менструальный цикл и фертильность — практически у 85-90% женщин репродуктивного возраста. У мужчин отмечается улучшение половых способностей, уменьшается гинекомастия.

Важно отметить, что на фоне лечения агонистами дофаминовых рецепторов стабилизируются размеры пролактиномы, но уменьшение объема опухоли наиболее часто и наиболее значимо отмечается при лечении каберголином (у 68-70% больных).

Принято считать, что вероятность радикального максимального эффекта наибольшая у пациентов с идиопатической гиперпролактинемией и при наличии микропролактиномы при непрерывном лечении агонистами дофаминовых рецепторов в течение 2 лет.

В клинических рекомендациях «Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения» Российской ассоциации эндокринологов (Москва, 2013) предлагается следующая *методика наблюдения* пациентов, получающих лечение агонистами дофаминовых рецепторов:

- периодическое исследование уровня пролактина в крови (первично через 1 месяц от начала лечения) с целью коррекции дозы препарата;
- МРТ головного мозга через 1 год, но у пациентов с макропролактиномой при сохранении высокого уровня пролактина на фоне лечения агонистами дофаминовых рецепторов или при присоединении новой симптоматики (галакторея, ограничение полей зрения, снижение остроты зрения, интенсивные головные боли, выраженные гормональные нарушения, неврологическая симптоматика) МРТ производится через 3 месяца;
- консультация офтальмолога (пациенты с макропролактинемией и риском повреждения зрительного перекреста);
- диагностика сопутствующих заболеваний: вторичного остеопороза, недостаточность функции других эндокринных желез.

Снижение дозы применяемого агониста дофаминовых рецепторов или его отмена рекомендуется не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при наличии двух обязательных условий:

- нормализация содержания в крови пролактина и
- значительное уменьшения объема опухоли или ее отсутствие по данным МРТ головного мозга.

Однако если пролактинома граничит со зрительным перекрестом или кавернозным синусом, отменять агонисты дофаминовых рецепторов нежелательно.

Существуют следующие критерии для отмены лечения агонистами дофаминовых рецепторов:
- продолжительность лечения более 2 лет;
- нормализация уровня пролактина в крови;
- отсутствие аденомы гипофиза по данным МРТ головного мозга;
- значительное уменьшение размеров опухоли (более 50% от исходного размера, уменьшение макроаденомы до величины менее 10 мм);
- беременность;
- постменопауза;
- возможность дальнейшего медицинского наблюдения.

После отмены лечения агонистами дофаминовых рецепторов необходим контроль уровня пролактина 1 раз в 3 месяца в течение 1 года (т.е. 4 раза в год), а далее 1 раз в год в течение 5 лет. МРТ головного мозга производится при наличии симптоматики, указывающей на рост опухоли (пролактиномы), в том числе снова высокая гиперпролактинемия после нормализации уровня пролактина в крови после проведенного лечения. Риск рецидива пролактинемии наиболее высок в течение первого года после прекращения лечения. Если констатирован рецидив гиперпролактинемии и увеличение размеров опухоли, необходимо снова приступить к лечению агонистами дофаминовых рецепторов по схемам, которые были изложены ранее.

При лечении пролактиномы высокими дозами агонистов дофаминовых рецепторов или стандартными более 5 лет следует сделать ЭхоКГ, так как есть сведения о поражении клапанов сердца при лечении этими препаратами.

Под резистентностью пролактиномы к медикаментозному лечению принято понимать сохранение высокого уровня биологически активного пролактина в крови на фоне применения максимально переносимых доз агонистов дофаминовых рецепторов.

Различают полную и частичную резистентность. Полная резистентность характеризуется полным отсутствием значимого эффекта от применения агонистов дофаминовых рецепторов, при частичной резистентности отмечается снижение уровня пролактина в крови, но не до нормального уровня.

Резистентные к медикаментозной терапии пролактиномы чаще наблюдаются у мужчин.

При развитии резистентности к агонистам дофаминовых рецепторов у пациента с пролактиномой врач может поступить следующим образом:
- увеличить дозу принимаемого агониста дофаминовых рецепторов до максимальной (при условии хорошей переносимости);
- если пациент получал другой препарат агонистов дофаминовых рецепторов, следует заменить его на каберголин;
- если резистентность к агонистам дофаминовых рецепторов все равно сохраняется, необходимо обсудить вопрос о хирургическом лечении пролактиномы.

Имеются сообщения о том, что у 5-15% больных рецепторы к дофамину в клетках пролактиномы отсутствуют и агонисты дофаминовых рецепторов неэффективны. В этих случаях можно попытаться применить аналоги соматостатина.

Хирургическое лечение

Оперативное лечение не является методом выбора лечения пролактином. В хирургическом лечении нуждается небольшое количество пациентов.

Общепринятыми являются следующие *показания к хирургическому лечению пролактином* (транссфеноидальной аденомэктомии):
- продолжающееся увеличение размеров аденомы, несмотря на оптимальную схему лечения агонистами дофаминовых рецепторов;
- апоплексия гипофиза (кровоизлияние в гипофиз);
- непереносимость медикаментозной терапии;
- макропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофаминовых рецепторов;
- микропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофаминовых рецепторов у пациенток, планирущих беременность;
- компрессия перекреста зрительных нервов, сохраняющаяся на фоне медикаментозной терапии;
- пролактинома с кистозным перерождением, резистентная к лечению агонистами дофаминовых рецепторов;
- ликворея назальная на фоне лечения агонистами дофаминовых рецепторов;
- макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями, имеющих противопоказания к лечению агонистами дофаминовых рецепторов.

Транссфеноидальная аденомэктомия весьма эффективна при микропролактиномах, рецидив при них после операции возникает очень редко, при макропролактиномах рецидивы возникают достаточно часто, особенно после 3 лет с момента операции.

После выполнения транссфеноидальной аденомэктомии уровень пролактина в крови следует определять в течение 1-го года каждые 3 месяца, а затем ежегодно в течение 5 лет.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Лучевая терапия пролактином

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения пролактином применяется редко, что объясняется невысокой чувствительностью пролактиномы к ионизирующему излучению и достаточно медленным (отсроченным) развитием лечебного эффекта.

Лучевая терапия (облучение направленным пучком протонов) применяется по следующим *показаниям*:

- необходимость воздействия на оставшуюся ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции;
- невозможность проведения хирургического лечения и наличие в то же время непереносимости или резистентности к агонистам дофаминовых рецепторов;
- отказ пациента от хирургического лечения при непереносимости или неэффективности медикаментозной терапии.

Следует помнить о возможности послелучевых осложнений, к которым относятся:

- гипопитуитаризм;
- повреждение зрительных и обонятельных нервов;
- поражение височной доли головного мозга.

Лучевая терапия пролактиномы противопоказана при беременности, признаках компрессии перекреста зрительных нервов, а также женщинам детородного возраста.

Результаты лучевой терапии пролактином начинают проявляться через 1-1,5 года.

Пролактинома и беременность

Беременность при пролактиноме должна быть планируемая. В периоде лечения агонистами дофаминовых рецепторов необходимо использовать в качестве средства контрацепции презерватив.

Наиболее благоприятным периодом для зачатия является полная нормализация уровня пролактина в крови и уменьшение размеров пролактиномы до величины менее 10 мм в диаметре.

Если пациентка планирует беременность, но имеющаяся у нее микро- или макропролактинома резистентна к лечению агонистами дофаминовых рецепторов или у пациентки непереносимость этих препаратов, то перед планированием беременности произвести хирургическое лечение. Это оправдано, так как во время беременности наблюдается рост макропролактином в 31% случаев.

При наступлении беременности лечение агонистами дофаминовых рецепторов следует прекратить. Торможение синтеза пролактина этими препаратами может нарушить синтез сурфактанта плода.

Однако если у пациентки наступила беременность, но она страдает макропролактиномой, особенно при близком ее расположении к хиазме или кавернозным синусам, лечение агонистами дофаминовых рецепторов может быть продолжено. В этом случае преследуется цель предупредить дальнейший рост макропролактиномы или даже, возможно, уменьшить ее объем.

Предпочтение следует отдать бромокриптину, так как он самый безопасный агонист дофаминовых рецепторов при беременности. В меньшей степени подтверждена безопасность каберголина. Хинаголид при беременности не рекомендуется.

Во время беременности пациентка с пролактиномой наблюдается акушером-гинекологом, эндокринологом, офтальмологом. При микропролактиноме указанные врачи-специалисты осматривают пациентку не реже 1 раза в триместр, при макропролактиноме 1 раз в месяц, при этом осмотр офтальмолога и определение полей зрения производятся 1 раз в 2-3 месяца.

Следует отметить, что определение содержания в крови пролактина у пациентки с пролактиномой при наступлении беременности нецелесообразно, так как у беременных женщин и в норме уровень пролактина начинает возрастать с первого триместра.

Если складывается впечатление о росте пролактиномы во время беременности, допустимо проведение после 20-й недели беременности МРТ головного мозга, но без контрастирования.

При выявлении роста пролактиномы или прогрессирования ее симптоматики возобновляется лечение агонистами дофаминовых рецепторов бромокриптином (предпочтительнее) или каберголином.

Рутинное МРТ-исследование головного мозга беременным с пролактиномой при отсутствии признаков ее роста не проводится.

При выявлении роста пролактиномы, особенно при прогрессивном снижении полей зрения, при отсутствии эффективности от медикаментозной терапии рекомендуется транссфеноидальная аденомэктомия во втором триместре беременности.

В течение первого месяца в послеродовом периоде необходимо провести МРТ-исследование хиазмально-селлярной области.

Грудное вскармливание не противопоказано, так как не доказано отрицательное влияние грудного вскармливания на динамику размеров пролактиномы. Однако считается целесообразным период грудного вскармливания ограничить 6-12 месяцами. Агонисты дофаминовых рецепторов в это время не применяют. При необходимости возобновления их приема грудное кормление следует прекратить.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

113 Лечение гипогонадизма у мужчин

Гипогонадизм у мужчин — патологический синдром, обусловленный нарушением гормональной (снижение синтеза тестостерона) и репродуктивной (нарушение сперматогенеза) функции яичек и характеризующийся:

- недоразвитием половых органов и вторичных половых признаков;
- нарушением половой функции;
- часто бесплодием.

Этиология и патогенез

В зависимости от этиологии и патогенетических особенностей различают следующие формы гипогонадизма у мужчин:

1. Гипергонадотропный гипогонадизм или первичный (врожденный или приобретенный), обусловленный первичным, непосредственным поражением яичек и сопровождающийся недостаточной продукцией тестостерона и высоким содержанием в крови гонадотропинов.
2. Гипогонадотропный или, реже, нормогонадотропный, или вторичный (врожденный или приобретенный), обусловленный непосредственным поражением гипоталамо-гипофизарной зоны и сопровождающийся низким содержанием в крови тестостерона и низким (реже — нормальным) уровнем в крови гонадотропинов.
3. Смешанный гипогонадизм, в происхождении которого имеет значение одновременное нарушение функции яичек и гипоталамо-гипофизарной зоны.

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм

1. Первичный врожденный гипогонадизм.
 - 1.1. Анорхизм — эмбриональная аномалия, характеризующаяся отсутствием яичек у мальчиков при нормальном генотипе и мужском фенотипе. Патология встречается редко, приблизительно 1 случай на 20 тысяч детей. При двустороннем анорхизме яички не обнаруживаются ни в мошонке, ни по ходу паховых каналов, ни в брюшной полости. Возможен односторонний анорхизм (он встречается чаще).
 - 1.2. Синдром Клайнфельтера — врожденное заболевание, обусловленное аномалией половых хромосом (вместо нормального мужского кариотипа 46XY наблюдается кариотип с одной лишней X-хромосомой или несколькими X-хромосомами). В типичных случаях имеется кариотип 47XXY, реже встречаются кариотипы 48XXXY, 49XXXXY, возможны мозаичные варианты кариотипа 47XXY/46XY. Классический синдром Клайнфельтера 47XXY наблюдается у 90% больных, мозаичный вариант — приблизительно в 10% случаев. Синдром Клайнфельтера встречается у 0,1-0,2% среди лиц с мужским фенотипом и является наиболее частой причиной гипергонадотропного гипогонадизма у мальчиков и бесплодия.
 - 1.3. Синдром 46XX-мужчины (Ла-Шапелля) — редкая хромосомная аномалия, возникающая в результате кроссинговера между X-Y-хромосомами. Заболевание характеризуется женским генотипом (46XX) и мужским фенотипом.
 - 1.4. Синдром XYY — врожденная генетическая аномалия, проявляющаяся симптомами нерезко выраженного гипогонадизма, фертильность нередко сохранена. Заболевание встречается с частотой 0,1–0,2% среди новорожденных мальчиков. Фенотип мужской.
 - 1.5. Синдром Нунан — заболевание, характеризующееся сочетанием клинических симптомов синдрома Тернера с мужским фенотипом и мужским генотипом. Наследование заболевания аутосомно-доминантное с низкой пенетрантностью гена. Кариотип 46XY.
 - 1.6. Синдром Дель Кастильо (сертоликлеточный синдром) — заболевание, характеризующееся врожденным отсутствием герминативных клеток семенных канальцев (отсутствуют сперматогонии). При гистологическом исследовании биоптатов яичек обнаруживают, что семенные канальцы состоят только из клеток Сертоли. Основным проявлением заболевания является бесплодие. Физическое и половое развитие у большинства пациентов нормальное, иногда отмечается

уменьшение размеров яичек и нерезко выраженный гипогонадизм. При исследовании эякулята выявляется азооспермия. Кариотип 46XY, фенотип мужской.

1.7. Синдром Рейфенштейна — форма гипогонадизма, характеризующаяся генетически детерминированной частичной резистентностью тканей к тестостерону. Установлено, что заболевание обусловлено мутацией гена x cen-q22, заключающейся в замещении одной аминокислоты в стероидсвязывающем домене рецепторов андрогенов Gly 743 на Val. Указанный дефект обусловливает нарушение взаимодействия андрогенов с рецепторами, вследствие чего возникает резистентность к андрогенам. Заболевание наследуется Х-сцепленно рецессивно. Кариотип 46XY. Для заболевания наряду с выраженным гипогонадизмом характерны нормальное или даже повышенное содержание тестостерона в крови и высокий уровень в крови лютеинизирующего гормона. При исследовании биоптатов яичек в интерстициальной ткани определяются гиперплазированные клетки Лейдига. Заместительная терапия андрогенами может быть малоэффективна в связи с тканевой резистентностью к андрогенам.

1.8. Крипторхизм — аномалия положения яичка вследствие нарушения его миграции во внутриутробном периоде из брюшной полости в мошонку. Частота крипторхизма среди доношенных новорожденных мальчиков 4-8%, среди недоношенных — 20-30%. Крипторхизм может быть одно- или двусторонним, а в зависимости от расположения неопустившегося яичка различают абдоминальную форму крипторхизма, паховую форму и высокую мошоночную форму. Нелеченый двусторонний крипторхизм может вызвать нарушение пубертатного периода. Если яички не опустились в мошонку до 4-5 лет (спонтанно или под влиянием лечения хорионическим гонадотропином, или если не была своевременно произведена операция орхипексии), в последующем возможно бесплодие. Это объясняется тем, что в неопустившихся в мошонку яичках уменьшается количество семенных канальцев и сперматогониев, позже развивается склероз ткани яичка. Крипторхизм опасен также возможностью развития злокачественной опухоли в неопустившемся в мошонку яичке. При одностороннем крипторхизме расположенное в мошонке второе здоровое яичко может обеспечить нормальный уровень тестостерона в крови и нормальное половое развитие. У взрослых мужчин крипторхизм является редкой причиной гипогонадизма, так как обычно в течение первого года жизни проводится лечение крипторхизма. Согласно консенсусу, принятому в странах Северной Европы в 2006 г., оперативное лечение крипторхизма должно быть проведено в возрасте от 6 до 12 месяцев.

2. Первичный приобретенный гипогонадизм
 - 2.1. Инфекционно-воспалительные заболевания яичек — орхиты (после перенесенного эпидемического паротита, туберкулезного процесса, урогенитальных инфекций, в том числе хламидийной, сифилиса и др.); синдром приобретенного иммунодефицита.
 - 2.2. Опухоли яичек.
 - 2.3. Радиационное поражение яичек.
 - 2.4. Поражение яичек под влиянием химиотерапии, лечения цитостатиками.
 - 2.5. Травма яичек.
 - 2.6. Инфаркт яичка (у взрослых) и перекрут яичка (у детей).
 - 2.7. Эпидидимит (редко).
 - 2.8. Везикулит (редко).
 - 2.9. Варикоцеле (редко).
 - 2.10. Первичный гемохроматоз.
 - 2.11. Воздействие на яички различных вредных производственных факторов (интоксикация мышьяком, солями тяжелых металлов, бензолом, трихлорэтилфосфатом и др.; воздействие ионизирующей радиации и др.).
 - 2.12. Хирургическая кастрация при ряде заболеваний.

Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм

1. Врожденный гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм.
 - 1.1. Идиопатический, встречается редко, основной патогенетический фактор — недостаточная продукция гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормонов.
 - 1.2. Синдром Каллмана — гипогонадизм, обусловленный недостаточной секрецией гипоталамических гонадотропин-рилизинг-гормонов с последующей недостаточной продукцией гипофизом фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Этот вариант гипогонадизма сочетается с резким снижением или полным отсутствием обоняния (гипоосмия или аносмия). У ча-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

сти пациентов отмечаются также снижение слуха (вплоть до полной глухоты), «заячья губа», «волчья пасть», «высокое готическое небо», укорочение уздечки языка, шестипалость, асимметрия лица. Кариотип 46XY, фенотип мужской. При синдроме Каллмана выявлена делеция гена KALIG-1, локализованного на хромосоме xp22. Этот ген имеет гомолог на Y-хромосоме и «ускользает» от инактивации на X-хромосоме.

1.3. Синдром Паскуалини — очень редкая форма вторичного гипогонадизма у мужчин, характеризующаяся врожденным изолированным дефицитом лютеинизирующего гормона с последующей недостаточной продукцией тестостерона яичками и развитием гипогонадизма. Предполагается, что синдром Паскуалини обусловлен аутосомно-рецессивно наследуемым дефектом субъединицы лютеинизирующего гормона и частичным дефицитом гонадолиберина. Кариотип пациента 46XY, фенотип мужской. Наряду с гипогонадизмом характерно бесплодие, обусловленное олигоспермией, снижением подвижности сперматозоидов, нарушением биохимического состава спермы (в семенной жидкости значительно снижено содержание фруктозы), резким снижением жизнеспособности сперматозоидов.

1.4. Синдром Прадера-Вилли — наследственное заболевание, обусловленное потерей участка хромосомы (делеция) 15q11-q3 отцовского происхождения или материнской дисомии хромосомы 15, характеризующееся низкорослостью, гипогонадотропным гипогонадизмом (недостаточная секреция гонадотропных гормоном с последующим дефицитом тестостерона) и выраженным ожирением.

1.5. Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидла — врожденное генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным путем наследования, генетические дефекты могут быть локализованы в локусах 11q13 (ген BBS1), 16q21 (ген BBS2), 3p13 (ген BBS3), 15q22 (ген BBS4), 2q31 (ген BBS5), 20p12 (ген BBS6). Имеют место нарушения функции гипоталамуса. Основными проявлениями заболевания являются: ожирение, гипогонадизм, крипторхизм, умственная отсталость, полидактилия, затрудненная речь, мышечная гипотония, пигментный ретинит (иногда с потерей зрения), аномалии внутренних органов (почек, сердца, мозга).

1.6. Синдром Мэддока — заболевание, характеризующееся недостаточной секрецией гонадотропных гормонов и адренокортикотропного гормона, и проявляющееся гипогонадизмом и хронической надпочечниковой недостаточностью. Кариотип 46XY, фенотип — мужской. Заболевание связано с мутацией гена DAX-1, что приводит к X-связанному гипогонадотропному гипогонадизму и врожденной гипоплазии надпочечников.

2. Приобретенный гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм.
 2.1. Деструктивные поражения гипоталамо-гипофизарной зоны (опухоли, синдром «пустого турецкого седла», травмы гипоталамо-гипофизарной зоны, кровоизлияния в гипоталамо-гипофизарную зону, хирургическое повреждение гипоталамо-гипофизарной зоны).
 2.2. Лучевая терапия с вовлечением гипоталамо-гипофизарной зоны.
 2.3. Инфекционно-воспалительные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной зоны.
 2.4. Гранулематозные поражения гипоталамо-гипофизарной зоны.
 2.5. Аутоиммунное поражение гипоталамо-гипофизарной зоны.
 2.6. Гиперпролактинемический гипогонадизм различной этиологии (см. главу «Лечение синдрома гиперпролактинемии»).
 2.7. Адипозо-генитальная дистрофия (синдром Пехкранца-Бабинского-Фрелиха) — см. главу «Ожирение».

Смешанный гипогонадизм

Нередко сложно выделить доминирование гипоталамо-гипофизарных нарушений или первичного поражения яичек при смешанной форме гипогонадизма. Иногда оба механизма представлены в равной степени. Однако все же следует отметить, что представленные ниже этиологические факторы в значительной степени оказывают повреждающее влияние прежде всего на яички.

1. Хроническая болезнь почек с развитием выраженной почечной недостаточности.
2. Цирроз печени с явлениями печеночной недостаточности.
3. Тяжелые системные заболевания.
4. Хроническое злоупотребление алкоголем.
5. Наркомания.
6. Прием, особенно продолжительный, ряда лекарственных препаратов (психотропные

средства, антидепрессанты, неселективные β-адреноблокаторы — возможно развитие эректильной дисфункции, циметидин, метоклопрамид, спиронолактон, эстрогены и др.).
7. Другие эндокринные заболевания (гиперкортицизм, гипотиреоз, акромегалия, гипофизарный нанизм, тиреотоксикоз).
8. Неврогенная анорексия.
9. Возрастной андрогенный дефицит.

Клинические проявления

Основные клинические проявления мужского гипогонадизма в зависимости от возраста представлены ниже.

Проявления гипогонадизма у мальчиков-подростков

- Евнухоидный тип телосложения, часто ожирение;
- отсутствие мутации голоса;
- запоздалое появление вторичных половых признаков, малая их выраженность;
- женский тип оволосения лобка; редкие лобковые и подмышечные волосы;
- гипоплазия яичек, часто нарушение опущения яичек в мошонку;
- недоразвитие мошонки;
- недостаточное развитие полового члена;
- запаздывание окостенения эпифизов, трубчатых костей (несоответствие костного возраста паспортному);
- плохое (недостаточное) развитие мускулатуры.

Проявления гипогонадизма у взрослых мужчин

- Выраженное снижение полового влечения;
- эректильная дисфункция;
- нередко выраженная депрессия; снижение памяти;
- снижение мышечной массы и мышечной силы;
- часто ожирение разной степени выраженности; распределение жира по женскому типу;
- уменьшение выраженности вторичных половых признаков (редкие волосы в области лобка и в подмышечных впадинах, мужчина реже бреется, волосы на теле редкие);
- развивается остеопения и даже остеопороз;
- уменьшается величина яичек;
- возможно уменьшение полового члена;
- уменьшение размеров мошонки;
- выраженные вегетативные дисфункции (приливы крови к лицу, внезапно появляющиеся чувство жара, потливость, сердцебиения, повышение артериального давления, раздражительность, эмоциональная лабильность, головокружение, ощущение нехватки воздуха).

Диагноз гипогонадизма подтверждается определением содержания тестостерона в крови (его уровень в крови снижен). Необходимо также проверять содержание в крови гонадотропных гормонов (их уровень повышен при первичном и снижен — при вторичном гипогонадизме), пролактина, эстрогенов.

Лечение первичного гипогонадизма у взрослых мужчин

Целесообразно вначале попытаться выяснить этиологию гипогонадизма и, если возможно, устранить или уменьшить воздействие этиологических факторов на яички и гипоталамо-гипофизарную зону. Разумеется, необходимо придерживаться здорового образа жизни и исключить курение и прием алкоголя.

Основой лечения первичного гипогонадизма является заместительная терапия андрогенами — препаратами мужского полового гормона тестостерона.

Лечение препаратами тестостерона должно привести к устранению клинических проявлений гипогонадизма и нормализации содержания тестостерона в крови.

В настоящее время существуют следующие формы препаратов тестостерона: пероральные препараты, инъекционные препараты и формы для подкожного применения.

Пероральные препараты тестостерона (для внутреннего применения)

Метилтестостерон — в таблетках по 5 и 10 мг. Препарат применяется в суточной дозе 10-30 мг ежедневно (суточная доза распределяется на 2-3 приема), не разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта. Для большего эффекта рекомендуется таблетки принимать не внутрь, а держать под языком до полного растворения. В связи с выраженной гепатотоксичностью метилтестостерон практически не применяется или назначается очень редко, во многих странах мира он даже запрещен.

Местеролон (провирон) — выпускается в таблетках, принимается внутрь в суточной дозе

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

25—75 мг в 1-3 приема. Является модифицированным аналогом дигидротестостерона. Препарат не разрушается в печени и не подвергается ароматизации в жировой ткани и, следовательно, не превращается в жировой ткани в эстрогены. Обычно местеролон применялся для лечения гипогонадизма у мужчин с выраженным ожирением, у которых андрогенный дефицит нередко сопровождается гиперэстрогенемией. Однако установлено, что эффективность местеролона невелика, он не обладает всем спектром эффектов тестостерона, в настоящее время препарат практически не применяется.

Андриол — тестостерона ундеканоат, выпускается в капсулах по 40 мг. Является наиболее распространенным препаратом тестостерона для приема внутрь. Андриол — липофильный препарат, при приеме внутрь быстро всасывается с хиломикронами через лимфатическую систему тонкой кишки, далее поступает в грудной лимфатический проток и затем через систему верхней полой вены попадает в системный кровоток, минуя печень. В связи с тем, что андриол не подвергается метаболизму в печени, после его приема в крови быстро создается высокая терапевтическая концентрация тестостерона. Однако препарат действует кратковременно и концентрация тестостерона в крови быстро падает. Даже при трехкратном приеме андриола не удается добиться физиологических значений тестостерона в крови. Как указывают И. И. Дедов и С. Ю. Калинченко (2006), эффективность андриола невелика и его целесообразно назначать только в случаях начальных и минимальных проявлений андрогенного дефицита.

И. И. Дедов и С. Ю. Калинченко (2006) рекомендуют следующую методику лечения андриолом.

При умеренном снижении концентрации тестостерона в крови (8-10 нмоль/л) используется стартовая доза 120 мг/сут (3 капсулы) до исчезновения клинической симптоматики, затем следует переходить на поддерживающую дозу 40-80 мг/сут (1-2 капсулы).

При выраженном дефиците тестостерона (содержание тестостерона в крови ниже 8 ммоль/л) следует начинать лечение андриолом с дозы 160 мг/сут (4 капсулы в день) в течение 2-3 мес., затем снижать дозу до 80 мг/сут (2 капсулы). Принимать капсулы андриола следует после еды, большую часть суточной дозы целесообразно принять утром, учитывая суточный ритм секреции тестостерона в норме (максимальная секреция в утренние часы).

Инъекционные формы тестостерона

Внутримышечные инъекции эфиров тестостерона в настоящее время являются наиболее распространенным методом заместительной гормональной терапии гипогонадизма у мужчин.

Применяются препараты тестостерона для внутримышечного введения, создающие депо в месте введения, из которого тестостерон высвобождается в кровеносное русло и обеспечивает терапевтическую концентрацию в течение длительного времени.

Небидо — масляный раствор для инъекций тестостерона ундеканоата в ампулах по 4 мл, в 1 мл 250 мг тестостерона ундеканоата. Препарат вводится внутримышечно по 4 мл (1000 мг) 1 раз 4 раза в год и создает и поддерживает терапевтическую концентрацию тестостерона на протяжении всего периода между инъекциями. Небидо полностью воспроизводит все эффекты тестостерона.

И. И. Дедов и С. Ю. Калинченко (2006) рекомендуют следующую схему лечения препаратом небидо. После первой инъекции вторую инъекцию небидо рекомендуется сделать через 6 недель для создания необходимого «базового» уровня тестостерона в организме пациента. В дальнейшем для стабильного поддержания нормальной концентрации тестостерона в крови достаточно производить инъекции препарата 1 раз в 16 недель. Небидо не обладает гепатотоксичным эффектом. В настоящее время небидо считается лучшим препаратом для лечения гипогонадизма у мужчин.

Омнадрен 250 — смесь эфиров тестостерона, препарат длительного действия, выпускается в виде масляного раствора в ампулах по 1 мл. В 1 мл препарата содержится тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата 60 мг, тестостерона капроната 100 мг, тестостерона изокапроната 60 мг. Омнадрен вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 4 недели.

Сустанон 250 — смесь эфиров тестостерона, препарат длительного действия. Препарат выпускается в ампулах в виде масляного раствора по 1 мл. В 1 мл препарата содержится: тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата 60 мг, тестостерона деканоата 100 мг, тестостерона изокапроната 60 мг. Сустанон 250 вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 недели.

Препараты тестостерона для накожного применения

Для накожного (трансдермального) применения используются препараты *андропатч* (пластырь, содержащий тестостерон) и *андрогель*. Наиболее часто применяется андрогель.

Андрогель выпускается в пакетиках в виде 1% геля по 2,5 и 5 г. В 1 пакетике содержится 50 мг тестостерона. Андрогель наносится 1 раз в день на кожу в области предплечья, плеча или живота. Тестостерон быстро всасывается через кожу и обеспечивает достижение нормального уровня тестостерона в крови через 1-2 часа после нанесения геля на кожу и поддерживает оптимальный уровень тестостерона в крови в течение 24 часов.

Лечение препаратами тестостерона мужчин с гипогонадизмом проводится длительно, в течение многих лет, при этом необходимо учитывать возможные побочные эффекты препаратов тестостерона и противопоказания к ним.

Возможные *побочные эффекты* препаратов тестостерона:

- образование угрей вследствие стимуляции андрогенами сальных желез;
- задержка натрия и воды, что может способствовать появлению отеков и повышению артериального давления, усугублению течения хронической сердечной недостаточности;
- появление или усугубление гинекомастии (этот побочный эффект зависит от способности тестостерона к ароматизации в эстрогены);
- повышение уровня гематокрита, обычно у предрасположенных к этому пациентов (например, при хронической обструктивной болезни легких);
- применявшийся ранее метилтестостерон вызывал нарушение функции печени (повышение содержания в крови аминотрансфераз, билирубина, появление симптоматики холестаза);
- прогрессирование синдрома обструктивного апноэ во сне;
- уменьшение продукции спермы и количества сперматозоидов в ней.

Противопоказания к лечению препаратами тестостерона:

- рак предстательной железы;
- рак грудной железы;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы с выраженной инфравезикальной обструкцией;
- повышение уровня простатического специфического антигена в крови;
- выраженный эритроцитоз и высокий гематокрит (>50%) — при этом возрастает опасность тромбозов и тромбоэмболий;
- нестабильная тяжелая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс);
- наличие узлового образования или индуративного процесса в предстательной железе.

Динамическое наблюдение за пациентами, получающими лечение тестостероном

(П. А. Щеплев, О. И. Аполихин, 2007)

- Необходимо обследовать пациента через 3 месяца после начала лечения, а затем ежегодно, чтобы оценить эффективность терапии (уменьшение симптоматики, улучшение половой функции и качества жизни), а также своевременно констатировать возможные побочные эффекты терапии.
- Проверять содержание тестостерона в крови через 2 или 3 месяца от начала лечения препаратами тестостерона. При лечении пероральным препаратом тестостерона ундеканоатом целесообразно контролировать уровень тестостерона в крови через 3-5 часов после приема, при лечении сустаноном 250 или омнадреном 250 — в середине интервала между введениями, при лечении небидо — перед каждым очередным введением, при лечении андрогелем — в любое время суток через 1 неделю от начала лечения. В последующем в зависимости от показателей содержания тестостерона в крови производится необходимая коррекция лечения для обеспечения оптимального уровня тестостерона в крови пациента.
- Необходимо выполнить пальцевое и ультразвуковое исследование предстательной железы перед началом лечения, затем через 3 месяца от начала лечения и в последующем каждые 6-12 месяцев (прежде всего мужчинам старше 40 лет). В эти же сроки проверять содержание в крови простатического специфического антигена. При выявлении патологии предстательной железы, увеличении уровня простатического специфического антигена в крови необходимо проконсультировать пациента у уролога и совместно решить вопрос о прерывании лечения тестостероном или возможности его продолжения.
- Мужчины с гипогонадизмом имеют высокий риск развития остеопороза, они должны пройти костную денситометрию. При наличии остеопороза в ходе лечения тестостероном денситометрия периодически повторяется для решения вопроса об эффективности лечения остеопороза тестостероном и необходимости проведения дополнительной антиостеопоротической терапии.

В период лечения гипогонадизма тестостероном не следует планировать зачатие ребенка, так как под влиянием тестостерона собственный спер-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

матогенез мужчины угнетается. В этой ситуации альтернативой может быть перевод пациента на лечение хорионическим гонадотропином, который стимулирует образование тестостерона и не угнетает сперматогенез. Однако следует отметить, что при первичном гипогонадизме, особенно при врожденных генетических аномалиях, пациенты, как правило, бесплодны и бесплодие не устраняется с помощью заместительной гормональной терапии.

Лечение вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма

Актуальным является выяснение возможных этиологических факторов вторичного гипогонадизма и проведение этиологического лечения.

Основным методом лечения вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма является применение препаратов, обладающих эффектом гонадотропных гормонов.

Основной целью лечения является стимуляция сперматогенеза и синтеза эндогенного (собственного) тестостерона. Предварительно необходимо убедиться в сохранной резервной функции яичек.

С этой целью в течение 3 дней вводится внутримышечно хорионический гонадотропин в дозе 1500-2000 МЕ 1 раз в день. Содержание тестостерона в крови определяют до начала введения хорионического гонадотропина и после окончания пробы. Резервная функция яичек считается сохраненной, если исходно низкий уровень тестостерона увеличивается более чем на 30-50% от исходного. В этом случае лечение хорионическим гонадотропином целесообразно и может быть эффективным. При отрицательном результате пробы проводить лечение гонадотропином нецелесообразно, в этом случае показана заместительная терапия препаратами тестостерона.

Препараты хорионического гонадотропина

Хорионический гонадотропин для инъекций человеческий выпускается в виде лиофилизированного порошка для внутримышечных инъекций во флаконах по 500, 1000, 1500 и 2000 МЕ.

Прегнил — порошок лиофилизированный для внутримышечного введения во флаконах по 10 000 МЕ.

Хорагон — лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутримышечных инъекций в ампулах по 1500 МЕ и 5000 МЕ.

Препараты хорионического гонадотропина обладают свойствами лютеинизирующего гормона гипофиза и у мужчин стимулируют продукцию собственного тестостерона клетками Лейдига.

Рекомбинантный лютеинизирующий гормон люверис не зарегистрирован для применения у мужчин.

Препараты фолликулостимулирующего гормона

Гонал Ф — (фоллитропин альфа) — рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, выпускается в виде лиофилизированного порошка для подкожных инъекций в ампулах по 75 и 150 МЕ, во флаконах 5,5 мкг (75 МЕ), 11 мкг (150 МЕ), 33 мкг (450 МЕ) и 77 мкг (900 МЕ); раствора для инъекций в виде шприц-ручки 22 мкг (0,5 мл), 33 мкг (0,75 мл), 66 мкг (1,5 мл).

Пурегон — (фоллитропин бета) — рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, выпускается в виде лиофилизированного порошка для подкожных и внутримышечных инъекций в ампулах по 2 мл (50 и 100 МЕ), во флаконах 0,5 мл (100, 150, 200 МЕ); в картриджах для подкожного введения 300 МЕ (0,36 мл), 600 МЕ (0,72 мл).

В инструкциях к гоналу и пурегону нет показания для лечения гипогонадизма у мужчин, однако С. Ю. Калинченко и И. А. Тюзиков (2009) рекомендуют эти препараты к применению у мужчин с гипогонадизмом для восстановления дефицита фолликулостимулирующего гормона и стимуляции сперматогенеза. В частности, эти авторы рекомендуют применять Гонал Ф по 150 МЕ 3 раза в неделю в течение 4-18 месяцев при лечении бесплодия.

Препараты с комбинированной активностью фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов

К этой группе препаратов относятся менотропины, это очищенные гонадотропины, полученные из мочи женщин, находящихся в менопаузе. Эффективность этих препаратов обусловлена преимущественным действием фолликулостимулирующего гормона.

Меногон — препарат очищенных гонадотропинов, содержит 75 или 150 МЕ фолликулостимулирующего гормона и 75 или 150 МЕ лютеинизирующего гормона. Выпускается в ампулах, содержащих лиофилизированный порошок препарата. Применяется внутримышечно. У женщин

препарат стимулирует созревание фолликулов в яичниках, у мужчин применяется преимущественно для стимуляции сперматогенеза.

Аналогичным является препарат *пергонал*.

Мерионал — выпускается в виде порошка во флаконах, содержащих 75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ или 150 МЕ ФСГ и 150 МЕ ЛГ, вводится внутримышечно или подкожно.

В. В. Потемкин, Р. А. Манушарова (2013) приводят следующую методику лечения вторичного приобретенного гипогонадотропного гипогонадизма. Назначаются препараты хорионического гонадотропина (прегнил, хорагон) по 1500-2000 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю курсами по 1 месяцу с месячными перерывами в течение нескольких лет. При недостаточном эффекте одновременно вводят внутримышечно сустанон-250 или омнадрен-250 по 1 мл 1 раз в месяц.

С. Б. Шустов, В. Л. Баранов, Ю. Ш. Халимов (2012) приводят следующую стандартную схему лечения гипогонадотропного гипогонадизма.

Препарат менотропина (например, пергонал, меногон, хумегон) в дозе 150 МЕ и хорионический гонадотропин в дозе 1000-1500 МЕ вводят внутримышечно 2-3 раза в неделю. На курс используется 20 инъекций, затем далее проводят лечение небольшими дозами препаратов тестостерона и повторяют курс через 4-5 мес. Лечение проводится под контролем содержания в крови тестостерона, эстрадиола, пролактина. При повышении содержания в крови пролактина добавляют бромэргокриптин (см. главу «Лечение гиперпролактинемии»).

При лечении пациентов с резко выраженным гипогонадотропным гипогонадизмом рекомендуется применять сустанон-250 по 1 мл 1 раз в 4 недели внутримышечно и одновременно 2 гонадотропных препарата, один из которых обладает комбинированной активностью ФСГ и ЛГ (т. е. препарат из группы менотропинов), а второй — хорионический гонадотропин (прегнил, хорагон).

Особенности лечения некоторых вариантов врожденного вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма

Лечение синдрома Каллмана

Как было указано ранее, гипогонадизм у мужчин с этой патологией обусловлен недостаточной секрецией гонадолиберинов (гонадотропин-рилизинг-гормонов) гипоталамусом. Для лечения гипогонадизма представляется логичным применить препараты синтетические аналоги гонадолиберинов (например, криптокур, бусерелин). Однако такое лечение не увенчалось успехом, так как повышение продукции тестостерона после применения этих препаратов наблюдалось недолго (в течение 1-й недели), а далее секреция тестостерона стойко падала. На этом факте основано лечение этими препаратами рака предстательной железы. Лечение гипогонадизма при синдроме Каллмана аналогами гонадолиберинов не получило распространения. Лечение проводится так, как было изложено выше при обсуждении лечения гипогонадотропного гипогонадизма.

Лечение гипогонадизма при синдроме Паскуалини

При синдроме Паскуалини гипогонадизм обусловлен недостаточной секрецией аденогипофизом лютеинизирующего гормона. Лечение гипогонадизма у мужчин с синдромом Паскуалини проводится препаратами хорионического гонадотропина (прегнил, хорагон), который вводится внутримышечно по 1500 МЕ 2 раза в неделю курсами по 1 мес. длительно с последующими месячными перерывами. Лечение продолжается, по сути, на протяжении всего репродуктивного периода. Обычно на фоне лечения восстанавливаются половая и репродуктивная функции, значительно уменьшаются или исчезают явления гипогонадизма.

Лечение синдрома Мэддока

Как указывалось ранее, в основе заболевания лежит дефицит секреции гонадотропинов и АКТГ. Лечение гипогонадизма проводится длительно хорионическим гонадотропином по 1500 МЕ внутримышечно 2 раза в неделю курсами по 1 мес. с последующими месячными перерывами. Одновременно проводится пожизненная заместительная терапия хронической надпочечниковой недостаточности глюкокортикоидными препаратами и препаратом кортинэфф (см. главу «Лечение синдрома гипокортицизма»).

Лечение бесплодия при вторичном (гипогонадотропном) гипогонадизме

Мужчины с гипогонадотропным гипогонадизмом могут успешно ответить на заместительную терапию фолликулостимулирующим и лютеинизирующим гормонами и быть фертильными.

Если пациенты получали лечение препаратами тестостерона, оно прекращается (так как экзо-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

генно вводимый тестостерон ингибирует сперматогенез) и начинается лечение хорионическим гонадотропином (например, прегнил) в течение 3-6 месяцев. Вначале применяют небольшие дозы (около 750 МЕ) 2-3 раза в неделю, постепенно повышая дозу до 1000-2000 МЕ 2-3 раза в неделю. В ходе лечения проверяется содержание в крови тестостерона и анализируется сперматограмма (рекомендуется исследование спермы 1 раз в месяц). Если в течение 6 месяцев не получены положительные результаты (нормальный уровень тестостерона в крови и нормальная сперматограмма), подключается дополнительное лечение менотропинами 150 МЕ внутримышечно 3 раза в неделю или препаратами фолликулостимулирующего гормона. Комбинированную терапию продолжают около 4-6 месяцев (до нормализации сперматограммы).

114 Лечение ожирения

Ожирение — хроническое, мультифакторное, рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением и отложением жира в организме.

Патоморфологической основой ожирения является избыток жировой ткани в организме — у мужчин более 20%, у женщин — более 25% от фактической массы тела.

Ожирение является фактором риска развития ряда заболеваний, в первую очередь, кардиоваскулярных (артериальной гипертензии, инсульта, ишемической болезни сердца, в том числе инфаркта миокарда, сахарного диабета 2 типа, остеоартрита, злокачественных новообразований — рака ободочной кишки, молочной железы, эндометрия, синдрома обструктивного апноэ во сне и др.).

Ожирение оказывает негативное влияние на психосоциальное здоровье пациентов и качество их жизни.

Согласно информационному бюллетеню № 311 (январь 2015 г.), в мире 39% людей в возрасте старше 18 лет имеют избыточную массу тела, а 13% страдают ожирением различных степеней. В Европе от болезней, связанных с ожирением, ежегодно умирают около 320 тысяч человек.

Причины развития ожирения

Ожирение является полиэтиологическим заболеванием. К ожирению приводят следующие факторы (это надо учитывать при лечении ожирения):

- Переедание (употребление пищи в большом количестве, особенно жирной, высококалорийной, с большим содержанием легко всасывающихся углеводов и жиров).
- Низкая физическая активность.
- Генетические (имеется генетическая предрасположенность к ожирению, семейный анамнез, описаны изменения в некоторых генах, детерминирующих развитие ожирения).
- Демографические факторы (возраст, пол, этническая принадлежность).
- Социально-экономические факторы (образование, профессия, семейное положение, экономическое положение).
- Психологические факторы (депрессия способствует развитию ожирения).
- Поведенческие факторы (привычка вкусно и много есть, культ еды в семье, низкая физическая активность, стрессы, злоупотребление алкоголем, прекращение курения).
- Эндокринные заболевания (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипогонадизм, гиперпролактинемия, СД 2 типа, гиперинсулинизм).
- Гинекологический анамнез (беременность, гестационный диабет, лактация, менопауза).

В руководстве по медикаментозному лечению ожирения общества клинических эндокринологов США (Pharmacological Management of Obecity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2015). J. Clin. Endocrinol. Metab, February 2015, 100(2):342–362) приводятся следующие причины ожирения.

Первичные причины

1. *Генетические причины* (моногенные нарушения):
 - мутации рецептора меланокортин-4,
 - дефицит лептина,
 - дефицит проопиомеланокортина.
2. *Генетические синдромы*:
 Прадера-Уилли; Барде-Бидли; Коена; Алстрема; Фрелиха.

Вторичные причины

1. *Неврологические*: повреждения головного мозга; опухоли головного мозга; последствия краниальной диссеминации; гипоталамическое ожирение.
2. *Эндокринные*: гипотиреоз; синдром Кушинга; дефицит гормона роста; псевдогипопаратиреоз.
3. *Психологические причины*: депрессия, нарушения пищевого поведения.
4. *Лекарственно-индуцированные*: трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы, антипсихотические средства; антиконвульсанты, ГКС, препараты сульфонилмочевины, глитазоны, β-адреноблокаторы.

Наиболее полно причины и клинические варианты ожирения представлены в классификации академика И. И. Дедова, получившей широкое распространение среди эндокринологов (табл. 114.1).

Огромную роль в развитии ожирения играет нарушение гармоничной, сбалансированной деятельности механизмов, регулирующих пищевое поведение и аппетит. Это обстоятельство следует учитывать в лечении ожирения.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Табл. 114.1. Классификация ожирения (И. И. Дедов и соавт., 2002)

Первичное ожирение

1. Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное)
 1.1. Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное)
 1.2. Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное)
 - с отдельными компонентами метаболического синдрома
 - с развернутой симптоматикой метаболического синдрома

 1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения
 - синдром ночной еды
 - сезонные аффективные колебания
 - с гиперфагической реакцией на стресс

 1.4. С синдромом Пиквика
 1.5. С вторичным поликистозом яичников
 1.6. С синдромом апноэ во сне
 1.7. При пубертатно-юношеском диспитуитаризме
 1.8. Смешанное

Симптоматическое (вторичное) ожирение

1. С установленным генетическим дефектом
- в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением
- генетические дефекты вовлеченных в регуляцию жирового обмена структур

2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, болезнь Бабинского-Фрелиха)
- опухоли головного мозга, других церебральных структур
- диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания
- гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»
- на фоне психических заболеваний

3. Эндокринное
- гипотиреоидное
- гипоовариальное
- при заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы
- при заболеваниях надпочечников

Регуляция пищевого поведения

Известно большое количество веществ, регулирующих аппетит и пищевое поведение человека. Эти вещества подразделяются на две группы: стимулирующие аппетит (орексигены) и подавляющие аппетит (анорексигены).

Вещества, стимулирующие аппетит, вызывающие чувство голода путем стимуляции центра голода, расположенного в вентролатеральных отделах паравентрикулярных ядер гипоталамуса:

- нейропептид Y (близок по строению к семейству панкреатических полипептидов), является одним из наиболее мощных стимуляторов центра голода;
- агути — геннородственный пептид;
- грелин;
- орексины А и В;
- норадреналин (через стимуляцию α2-адренорецепторов);
- опиоиды (β-эндорфин, динорфин, метэнкефалин);
- соматостатин;
- соматолиберин;
- кортизол;
- гипогликемия;
- адипсин, выделяемый жировой тканью в процессе липолиза.

Вещества, подавляющие аппетит, вызывающие чувство насыщения путем стимуляции центра насыщения, расположенного в вентромедиальных ядрах гипоталамуса:

- лептин;
- мелоноцитостимулирующий гормон (через рецепторы меланокортиновые 4 типа);
- пропиомеланокортин — предшественник меланоцитостимулирующего гормона, АКТГ, эндорфина;
- кокаин-амфетамин-контролируемые нейроны;
- кортиколиберин;
- глюкагоноподобный полипептид;
- пептид YY;
- холецистокинин;
- глюкагон;
- инсулин (через торможение вместе с лептином секреции нейропептида Y);
- серотонин и допамин;
- тиреолиберин;
- вазопрессин;
- бомбезин;
- энтеростатин;
- норадреналин (через стимуляцию α1- и β2-адренорецепторов).

Все вышесказанное говорит о сложном многоуровневом процессе регуляции пищевого поведения и аппетита. Важнейшую роль в этом процессе играют гормоны лептин, грелин и эндоканнабиоидная система.

Лептин — гормон пептидной природы, состоит из 167 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 16 кДа, секретируется адипоцитами белой жировой ткани и информирует гипоталамус о достаточных запасах энергии.

Рецепторы к лептину обнаружены во многих органах, в том числе в головном мозге, сердце,

легких, почках, печени, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, простате, яичниках, тонкой и толстой кишке.

Выделяют 2 изоформы рецепторов к лептину: длинный рецептор (Rb) локализуется в головном мозге (в центре насыщения в вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах), короткий рецептор (Ra) — во всех остальных органах.

Лептин, проникая в гипоталамус и связываясь с рецептором, снижает потребление пищи и предотвращает ожирение.

При взаимодействии лептина с клетками дугообразного ядра гипоталамуса активируются две группы нейронов: содержащие нейропептид Y и/или эндогенный ингибитор меланокортинового механизма агути-связанный пептид (АГСП) и содержащие проопиомеланокортин (ПОМК).

Эти клетки передают возбуждение в паравентрикулярное ядро и латеральную область гипоталамуса, где их аксоны взаимодействуют с другими эффекторными клетками, содержащими орексины.

Изменение уровня лептина стимулирует или подавляет активность этих центров головного мозга и таким образом увеличивает или уменьшает потребление пищи.

Из известных на сегодняшний день моногенных форм ожирения большинство связано с нарушениями лептин-меланокортинового пути регуляции массы тела.

Меланокортины — группа гормонов, в которую входит белок агути, меланоцитостимулирующий гормон (МСГ) и АГСП. АСГ — это фрагмент ПОМК, вырабатываемого в передней доле гипофиза. Из ПОМК образуется АКТГ. МСГ действует через рецепторы меланокортинов. Возбуждение рецепторов 4-го типа под влиянием меланоцитостимулирующего гормона повышает активность центра насыщения. Нарушение синтеза меланоцитостимулирующего гормона или дефект рецептора к нему способствует развитию ожирения.

Лептин вызывает насыщение и стимулирует тормозные сигналы, опосредованные глюкагоноподобным пептидом I и адресованные вентромедиальным центрам голода, где под влиянием лептина уменьшается выработка нейропептида, снижая тем самым поступление энергии.

Также лептин стимулирует симпатическую нервную систему, и липолиз в жировой ткани может увеличивать расход энергии.

Более 80% пациентов с ожирением имеют выраженную гиперлептинемию и лептинорезистентность.

Возможно, лептинорезистентность является результатом нарушения прохождения лептина через гематоэнцефалический барьер, либо аномалии гипоталамических рецепторов и нарушения передачи лептинового сигнала, не исключена возможность аномалий транспортного белка лептина.

Одним из факторов, регулирующих аппетит, является секретируемый желудком гормон — грелин. Он сигнализирует о голодании, повышает аппетит и увеличивает прием пищи. В аркуатном ядре гипоталамуса имеются рецепторы к лептину и грелину. Лептин подавляет активность нейропептид-Y-содержащих нейронов и стимулирует продукцию пропиомеланокортина (ПОМК), грелин оказывает противоположный эффект.

Грелин — гормон пептидной природы, включающий 28 аминокислотных остатков, секретируется клетками желудка.

Грелин вначале был идентифицирован как мощный стимулятор продукции гормона роста (соматотропного гормона — СТГ).

Усиление секреции СТГ осуществляется как путем прямого воздействия на клетки аденогипофиза, так и через стимуляцию нейронов гипоталамуса, продуцирующих соматолиберин.

В настоящее время установлено, что грелин сигнализирует о голодании, усиливает аппетит, способствует увеличению приема пищи и, соответственно, массы тела, т. е. является орексигенным гормоном.

В аркуатном ядре гипоталамуса имеются рецепторы к грелину. Грелин стимулирует продукцию нейропептид-Y-содержащих нейронов (нейропептид-Y повышает аппетит) и тормозит продукцию пропиомеланокортина (ПОМК), снижающего аппетит.

Продукция грелина у человека резко возрастает перед приемом пищи, снижается после еды, максимальный пик отмечается в ночное время.

Принято считать, что регуляция пищевого поведения и поступления пищи зависит от 2 типов эффекторных систем в ЦНС и гипоталамусе. Первая образно именуется анаболической и запускается низким уровнем лептина и перечисленными ранее факторами, повышающими аппетит. Основным звеном этой системы является вырабатываемый в аркуатном ядре гипоталамуса нейропептид Y. Активация этой системы стимулирует аппетит, поступление пищи с последующим отложением жира.

Вторая система — катаболическая — представлена преимущественно меланокортиновой системой гипоталамуса. В процессе еды и даже в течение 2—3 часов после нее значительно увеличивается секреция лептина, и высокая его концентрация стимулирует продукцию α-меланоцитостимулирующего гормона из проопиомеланокортина в аркуатном ядре гипоталамуса.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Меланоцитостимулирующий гормон, воздействуя на рецепторы 4 типа, стимулирует центр насыщения и понижает аппетит, потребление пищи прекращается. Этому способствуют также и другие вышеназванные вещества, снижающие аппетит.

Большую роль в регуляции пищевого поведения и аппетита играет эндоканнабиноидная система. Были даже предприняты попытки применить для лечения ожирения препараты, подавляющие ее активность, о чем будет сказано далее.

Эндоканнабиноидная система (ЭКБС) принимает активное участие в развитии морбидного ожирения.

ЭКБС состоит из местно продуцируемых эндоканнабиноидов и рецепторов к ним в тканях, существует 7 типов рецепторов. Рецепторы типа CB1 содержатся в головном мозге (в коре, гиппокампе, в базальных ганглиях, в гипоталамусе, мозжечке, спинном мозге, вегетативной нервной системе, периферических нервных окончаниях), в надпочечниках, костном мозге, селезенке, сердце, яичках, тимусе, миндалинах. Рецепторы типа CB2 расположены в иммунной системе.

Доказана регулирующая роль эндоканнабиноидной системы в формировании аппетита и типов пищевого поведения.

При употреблении вкусной, высококалорийной и жирной пищи в гипоталамусе активируется ЭКБС, что увеличивает аппетит и липогенез, а насыщение и трата энергии уменьшаются. У больных с избыточным весом ЭКБС постоянно активируется избытком пищи. В ответ на систематическую выработку эндоканнабиноидов на уровне гипоталамуса происходит патологическая активация аппетита. На периферии в клетках жировой ткани активируются процессы липогенеза.

Главенствующие механизмы развития ожирения можно представить следующим образом.

- Основа развития ожирения — дисбаланс между поступлением энергетических пищевых веществ (избыточная калорийность пищи) и их расходованием (гиподинамия), а избыток калорий откладывается в виде жира в жировых депо.
- Дисгармония в работе центра голода (вентролатеральное ядро гипоталамуса) и центра насыщения (вентромедиальное ядро гипоталамуса) с преобладанием центра голода. Кора головного мозга получает из центра голода сигналы, стимулирующие аппетит и прием пищи.
- Дисгармоничные взаимоотношения между центрами голода и насыщения. При ожирении доминируют нейромедиаторы и гормоны, увеличивающие аппетит и потребление пищи, и снижается активность медиаторов и гормонов, снижающих аппетит и вызывающих чувство сытости.
- Повышается активность каннабиноидной системы.
- Нарушается эндокринная функция жировой ткани с развитием лептинорезистентности.
- Развитие инсулинорезистентности.

Основные клинические проявления

Основными клиническими проявлениями ожирения являются:

- увеличение массы тела, размеров тела за счет большого количества жировой клетчатки;
- одышка разной степени выраженности, даже при умеренной физической нагрузке;
- быстрая утомляемость;
- нередко выраженная сонливость, возможно развитие классического синдрома Пиквика;
- часто синдром обструктивного апноэ и храп во сне;
- потливость;
- часто гнойничковые поражения кожи, возможны полосы растяжения кожи (стрии), обычно в области боковых и нижних отделов живота, внутренней поверхности бедер;
- у многих пациентов наблюдается черный акантоз (папиллярно-пигментная дистрофия кожи, проявляющаяся гиперкератозом кожи преимущественно в паховых и подмышечных областях, иногда в шейно-затылочной области, возможно появление в области пигментированных участков небольших папиллом, отмечается лихенизация кожи); черный акантоз является признаком инсулинорезистентности;
- нередко паховые и пупочные грыжи;
- большая предрасположенность к остеоартриту, подагре;
- жировой гепатоз или стеатогепатит;
- часто запоры, развитие геморроя;
- нередко наблюдается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- варикозное расширение вен нижних конечностей;
- эректильная дисфункция у мужчин;
- у женщин возможны проявления синдрома гиперандрогении вследствие развития синдрома поликистозных яичников, могут быть выражены гирсутизм, акне, может нарушаться менструальный цикл.

Как было сказано ранее, пациенты с ожирением чрезвычайно предрасположены к АГ, ИБС, сахарному диабету 2 типа и нуждаются в этом

отношении в обследовании для исключения или подтверждения этих заболеваний.

Наиболее неблагоприятное прогностическое значение имеет абдоминальная форма ожирения с окружностью талии у мужчин ≥ 94 см (особенно ≥102 см), у женщин ≥ 80 см (особенно ≥88 см).

Абдоминальное ожирение является главным компонентом метаболического синдрома (см. главу «Лечение метаболического синдрома»).

В настоящее время стали широко обсуждаться термины «парадокс ожирения» и «метаболически здоровое» (нормальное) ожирение.

«Парадокс ожирения»

«Парадокс ожирения» заключается в том, что наряду с четко доказанной взаимосвязью ожирения с артериальной гипертензией, ИБС, СД 2 типа, онкологическими заболеваниями, бронхиальной астмой, болезнями суставов и позвоночника появился ряд исследований, показавших, что выживаемость среди отдельных групп пациентов с ожирением выше, чем среди пациентов с нормальной массой тела.

Так, например, несмотря на то, что ожирение ассоциируется с повышенным риском развития фибрилляции предсердий, в исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) выявлено, что общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была ниже среди пациентов с избыточной массой тела (Badkeha A. и соавт. 2010).

В 2012 г. M. R. Carnethon и соавт. опубликовали результаты метаанализа 5 крупных проспективных исследований: Atherosclerosis Risk in Communities, study, 1990–2006; Cardiovascular Health Study, 1992–2008; Coronary Artery Risk Development in Young Adults, 1987–2011; Framingham Off-Spring Study, 1973–2007; Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, 2002–2011.

Было выявлено, что среди пациентов, у которых сахарный диабет развился на фоне нормального индекса массы тела, смертность общая (284,8 на 10 000 пациенто-лет), сердечно-сосудистая (99,8 на 10 000 пациенто-лет) и от других причин (198,1 на 10 000 пациенто-лет) была выше, чем среди пациентов, у которых сахарный диабет развился на фоне избыточной массы тела или ожирения (152,1; 67,8 и 87,9 на 10 000 пациенто-лет соответственно).

C. H. Tseng и соавт. (2013) после коррекции других факторов, влияющих на смертность, выявили обратно-пропорциональную зависимость между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью от всех причин, смертностью от рака, диабетических осложнений и других причин.

Исследование, выполненное в Шотландии и включавшее более 100 000 пациентов с сахарным диабетом, выявило наиболее высокие показатели смертности среди пациентов с ИМТ 20 — < 25 кг/м² (Lakka H., 2003).

В последующем было показано, что не любое, а именно абдоминальное ожирение (окружность талии > 88 см у женщин и более 102 см у мужчин), отягощенное курением, повышают риск сердечно-сосудистых событий в 5,5 раз.

В 2013 г. T. Coutinho, K. Goel с соавт. показали, что ИМТ без учета объема талии не может быть критерием риска сердечно-сосудистой смертности. В исследовании участвовали 15 547 пациентов с ИБС, и наибольший риск смерти имели пациенты с нормальным ИМТ и абдоминальным ожирением (индекс объем талии/объем бедра 0,98 — условно 1-я группа). Риск смерти среди этих пациентов был выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ и индексом талия/бедро 0,89.

В результате анализа вышеприведенных и многих других исследований был сформулирован следующий подход к оценке ожирения: фактором риска является большой индекс массы тела в сочетании с метаболическим синдромом, одним из проявлений которого является абдоминальное ожирение. При увеличении окружности талии значительно начинает возрастать риск сердечно-сосудистой смертности.

Говоря о парадоксе ожирения, следует отметить, что между массой тела и смертностью пациентов с ИБС существует зависимость в виде U-кривой (Romero-Corral A. и соавт., 2006) — при ИМТ более 30 и менее 18,5 смертность возрастает, а при нормальной массе тела она минимальна.

«Метаболически здоровое ожирение» (МЗО)

В настоящее время у исследователей вызывает интерес особый фенотип заболевания, получивший название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО).

В качестве синонимов используются термины «метаболически доброкачественное», «метаболически нормальное», «метаболически защищенное», «инсулинчувствительное», «неосложненное» ожирение, либо «ожирение без факторов сердечно-сосудистого риска».

В группы сравнения традиционно включаются метаболически «нездоровые» больные ожирением, а также метаболически нездоровые пациенты с нормальной массой тела.

Концепция МЗО впервые была сформулирована E. Sims в 1982 г. на основании результатов

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ранее проведенных эпидемиологических исследований, продемонстрировавших, что избыточная масса тела и ожирение не всегда ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.

Пока еще не согласованы окончательно критерии метаболически здорового (нормального) ожирения. По мнению Coutinho T. и соавторов (2013), к метаболически нормальному ожирению относят сочетание следующих признаков:

- ИМТ более 25;
- нормальные уровни холестерина, АД, глюкозы в крови;
- сохранение чувствительности к инсулину;
- окружность талии у мужчины менее 100 см, у женщины — менее 90 см;
- хорошая физическая форма (постоянные занятия фитнесом).

В 2013 г. группой европейских экспертов с целью стандартизации биомедицинских исследовательских баз данных была создана программа BioSHaRE-EU (Biobank Standardization and Harmonization for Research Excellence in the European Union)). Первой научной разработкой программы стал проект по МЗО (Healthy Obese Project).

В этом проекте к метаболически здоровым отнесены пациенты с ожирением (ИМТ от 30 кг/м^2 и более), не имеющие ни одного из следующих проявления метаболического синдрома по критериям Третьей Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США (NCEP ATP III):

- окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см;
- АДс > 130 мм рт. ст., АДд > 85 мм рт. ст.;
- триглицериды в крови > 1,7 ммоль/л;
- ХС ЛПНП < 1,0 ммоль/л у мужчин, < 1,3 ммоль/л у женщин;
- гликемия натощак (плазма венозной крови) < 6,1 ммоль/л.

В 6 странах Евросоюза в рамках программы BioSHaRE-EU выполнены 10 когортных исследований по распространенности МЗО (van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN и соавт., 2014). В базу данных проекта включено 163 157 человек, ожирение выявлено у 17%.

Распространенность ожирения варьировала от 11,6% в итальянской когорте до 26,3% в немецкой когорте. Частота МС составила от 24% у женщин и 43% у мужчин в Италии до 65% и 78% соответственно в Финляндии.

Распространенность МЗО у женщин составила от 7% (Финляндия) до 28% (Норвегия), у мужчин — от 2% (Финляндия) до 19% (Италия).

По мнению Roberson L. L. и соавт., МЗО представляет собой переходное состояние от нормы к патологии при отсутствии нормализации массы тела. При наблюдении не менее 10 лет риск общей сердечно-сосудистой смертности у лиц с МЗО выше, чем у здоровых с нормальной массой тела (C. K. Kramer, 2013). В настоящее время концепция метаболически здорового ожирения подвергается сомнению.

Современные классификации ожирения

В табл. 114.2 представлена международная классификация статуса тела и степеней ожирения, используемая в клинической практике.

Практические врачи-эндокринологи обычно используют классификацию ожирения И. И. Дедова (см. табл. 114.1) и выделяют степени ожирения (см. табл. 114.2).

В 2014 г. Американская Ассоциация клинических эндокринологов и Американская коллегия эндокринологов предложили новую классификацию ожирения, в которой степень ожирения определяется прежде всего наличием осложнений (табл. 114.3).

В последние годы сформировалось представление о том, что индекс массы тела не является истинным показателем анатомической массы жировой ткани в организме и не позволяет оптимально учитывать соотношение жировой, мышечной и костной ткани. Индекс массы тела не позволяет

Табл. 114.2. Международная классификация статуса тела (WGO, Global Guideline Obesity, 2009)

Тип массы тела	$ИМТ = \frac{Вес, кг}{Рост, м^2}$
Дефицит массы тела	< 18,5
Выраженная худощавость	< 16,0
Умеренная худощавость	16,0–16,9
Легкая худощавость	17,0–18,49
Нормальная масса тела	18,5–24,9
Избыточная масса тела	25,0–29,9
Ожирение 1 ст.	30,0–34,9
Ожирение 2 ст.	35,0–39,9
Ожирение 3 ст.	≥ 40
Абдоминальное ожирение: – окружность талии ≥ 94 см у мужчин – окружность талии ≥ 80 см у женщин	

Примечание: WGO – всемирная гастроэнтерологическая организация.

Табл. 114.3. Новая классификация ожирения Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов (2014)

Категории	ИМТ	Наличие осложнений
Нормальный вес	< 25	
Избыточный вес	25–29,9	Без осложнений ожирения
Ожирение стадия 0	≥ 30	Без осложнений ожирения
Ожирение стадия 1	≥ 25	Наличие 1 или больше осложнений ожирения легкой или умеренной степени
Ожирение стадия 2	≥25	Наличие 1 или больше осложнений тяжелой степени

Осложнения ожирения: МС, предиабет, СД 2 типа, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, синдром ночного апноэ, остеоартрит, ГЭРБ, инвалидность/неспособность передвигаться

также оценить выраженность (нередко доминирование) абдоминального ожирения, которая напрямую связана с выраженностью кардиоваскулярных рисков. В связи с этим появились предложения использовать другие индексы — индекс формы тела и индекс отношения окружности талии к росту.

Новый индекс — A Body Shape Index (ABSI, ИФТ- индекс формы тела) предложили американские исследователи из Сити-колледжа университета Нью-Йорка Nir Krakauer, Jesse Krakauer. Он сочетает в себе показатели индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии.

Ученые проанализировали результаты наблюдений за 14 105 взрослыми гражданами, участвовавшими с 1999 по 2004 год в национальных программах здравоохранения по качеству питания. В последующие годы из их числа умерли 828 человек.

Установлено, что высокие показатели ИФТ (при большом количестве абдоминального жира) напрямую коррелируют с вероятностью преждевременной смерти человека. Высокий ИМТ тоже позволяет прогнозировать риск ранней смерти, однако в меньшей степени, чем ИФТ.

$$\text{ИФТ} = \frac{\text{Окружность талии (ОТ)}}{\text{ИМТ}^{2/3} \times \text{Рост}^{1/2}}$$

Значения 30−41 указывают на высокий риск.

Индекс формы тела (ИФТ) представляет собой отношение объема талии (ОТ) к произведению индекса массы тела (ИМТ) в степени 2/3 (или корень кубический из ИМТ в квадрате) и роста в степени 2/3 (или корень квадратный из роста в метрах). Онлайн-калькулятор в дюймах: http://absi-calc. appspot. com/.

Японские и британские ученые предложили отношение окружности талии к росту (ОТР), ОТР выше 0,5 отражает повышение кардиоваскулярного риска.

Обзоры исследований по определению ОТР, ИМТ и их соотношения с метаболическими факторами риска, СД и кардиоваскулярными заболеваниями показали, что корреляции риска заболеваемости и смертности примерно одинаковы для всех антропометрических показателей, но выше для ОТР и окружности талии, нежели для ИМТ.

Доказано, что значение ОТР 0,5 является критерием повышенного риска в любом возрасте. Однако с увеличением возраста ОТР становится менее достоверным.

Значение 0,5 ОТР отражено в рекомендации: «Окружность талии должна быть меньше половины роста».

Продольное медицинское исследование на репрезентативной случайной выборке населения Великобритании Health and Lifestyle Survey, начатое в 1985 году, в настоящее время содержит 20-летние данные о 7 000 респондентов старше 18 лет. Согласно новым данным о взаимосвязи ИМТ и ОТР со смертностью, ОТР является более чувствительным предиктором смертности, чем ИМТ, особенно у мужчин.

Пациента целесообразно проинформировать, что наиболее оптимальным показателем ОТР является величина от 0,4 до 0,5, показатель выше 0,6 свидетельствует о высоком кардиоваскулярном риске.

Основные цели и принципы лечения ожирения

Основными целями лечения являются:
- снижение массы тела до нормальной;
- поддержание достигнутой массы тела;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- предотвращение дальнейшего увеличения массы тела;
- оптимальная коррекция метаболических нарушений и предупреждение развития осложнений ожирения;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- улучшение качества жизни, увеличение продолжительности жизни.

В ходе лечения необходимо оценивать результаты лечения ожирения. Обычно оценивают результаты лечения за 3 месяца следующим образом:

- недостаточный эффект снижения массы тела — < 5% от исходной;
- удовлетворительный — снижение массы тела на 5–10% по сравнению с исходной;
- хороший — снижение массы тела > 10% по сравнению с исходной или не менее 4 кг за один месяц лечения.

Важно придерживаться следующих **основных принципов лечения**:

- пожизненность и систематичность лечения;
- реальность поставленных целей;
- индивидуальность подхода, в том числе лечение заболеваний, вызвавших симптоматическое (вторичное) ожирение;
- полноценный контроль факторов риска и метаболических нарушений и предупреждение тяжелых заболеваний, сопутствующих ожирению;
- постепенное и поэтапное снижение массы тела (1 этап — индивидуальное снижение массы тела — обычно на 0,5–1,0 кг в неделю, т. е. в целом на 5–10% от исходной массы; более интенсивное снижение допустимо индивидуально, например, при морбидных формах ожирения; 2 этап — удержание достигнутых результатов; 3 этап — стабилизация достигнутой массы тела на протяжении 6–12 месяцев и решение вопроса о необходимости дальнейшего снижения массы тела индивидуально;
- жесткая мотивация и приверженность пациента лечению;
- понимание пациентом долгосрочности борьбы с ожирением.

Целесообразность лечения хорошо аргументирована многочисленными научными исследованиями. Согласно усредненным литературным данным, уменьшение массы тела на 10–15% от исходной снижает количество висцерального жира, системную гиперинсулинемию и приводит к снижению общей смертности на 20–25%, к снижению смертности от сахарного диабета на 40%, к снижению АД систолического и диастолического на 10 мм рт. ст., к снижению смертности от рака на 30–40%, значительному уменьшению дислипидемии.

Программа лечения

Программа лечения ожирения включает следующие основные направления:

1. Изменение (модификация) стиля (образа) жизни, прекращение курения, исключение всех алкогольных напитков и пива, режим физической активности, создание благоприятного психоэмоционального статуса.
2. Поведенческая терапия (лечение психотерапевтическое с формированием правильного, оптимального, способствующего снижению массы тела пищевого поведения).
3. Рациональная гипокалорийная диета, рациональный режим питания.
4. Оптимальные и безопасные регулярные физические нагрузки с учетом ИМТ, состояния сердечно-сосудистой системы, сопутствующих заболеваний и осложнений.
5. Фармакотерапия, способствующая снижению массы тела.
6. Бариатрическая хирургия.
7. Физиотерапия, массаж.

Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американская коллегия эндокринологов в 2014 г. предложили следующие принципы лечения ожирения с учетом стадий (степеней) ожирения в соответствии с новой классификацией ожирения (табл. 114.4).

Основой лечения ожирения являются рациональная гипокалорийная диета, рациональный режим питания и режим физической активности. Эти мероприятия обеспечивают создание отрицательного энергетического баланса, что приводит к снижению массы тела.

Табл. 114.4. Принципы лечения ожирения согласно новой американской классификации ожирения (2014)

Степень (стадия) ожирения	Принципы лечения
Ожирение 0 ст.	Модификация образа жизни
Ожирение 1 ст.	Модификация образа жизни, поведенческая терапия с или без медикаментозных препаратов для лечения ожирения
Ожирение 2 ст.	Интенсивная модификация образа жизни, поведенческая терапия с использованием медикаментов для лечения ожирения и рассмотрение возможности бариатрической хирургии

Рациональная гипокалорийная диета, рациональный режим питания

Основным методом лечения ожирения является сбалансированное питание, на этапе снижения массы тела гипокалорийное, на этапе стабилизации, поддержания массы тела — эукалорийное.

Рекомендуется ведение пищевого дневника, в котором пациент записывает вид, калорийность, количество пищи, время и причину ее приема. Честно и правильно заполняемый пищевой дневник помогает пациенту и врачу проанализировать пищевой рацион, периодичность питания, ситуации, провоцировавшие дополнительные приемы пищи, и позволяет внести необходимые коррективы в питание пациента.

Необходимо рассчитать суточную калорийность рациона с учетом пола, возраста, массы тела и уровня физической активности пациента.

Рассчитанный суточный калораж рациона должен быть уменьшен на 500—600 ккал для создания отрицательного энергетического баланса, но суточная калорийность для женщин должна быть не менее 1200 ккал/сут, для мужчин не менее 1500 ккал/сут.

Расчет суточной калорийности для умеренно гипокалорийной диеты представлен в табл. 114.5.

Пациент должен иметь популярные, научно аргументированные пособия по основам лечебного питания при ожирении, содержащие таблицы калорийности продуктов, а также сведения о содержании белков, жиров, углеводов. Пациента необходимо обучить составлению суточного гипокалорийного рациона.

При расчете суточного калоража гипокалорийной диеты рассчитывают вначале скорость основного обмена, затем суммарный расход энергии с учетом физической активности пациента и из полученной величины вычитают 500—600 ккал.

Ориентировочно об уровне физической активности пациента можно судить следующим образом: низкая физическая активность — работа умственная, сидячая, домашняя нетяжелая; умеренная физическая активность — работа, связанная с движением, ходьба, занятия физкультурой не менее 3 раз в неделю; высокая физическая активность — тяжелая физическая работа, занятия спортом, ежедневная ходьба.

Питание должно быть дробным, регулярным. Наиболее целесообразны 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 2 дополнительных (промежуточных) — 2-й завтрак и полдник, разумеется, с употреблением только разрешенных продуктов.

Ужинать следует не позже 19 часов или за 3—4 часа до сна.

Рекомендуется следующее распределение калоража рациона в течение суток: завтрак — 25%, 2-й завтрак — 10%, обед — 35%, полдник — 10%, ужин — 20%. Пациент должен иметь популярные книги по лечебному питанию, в которых со-

Табл. 114.5. Расчет суточной калорийности для умеренно гипокалорийной диеты (ВОЗ)

Расчет скорости основного обмена (ккал)	
Женщины 18–30 лет	[0,0621 × реальная масса тела в кг + 2,0357] × 240
Женщины 31–60 лет	[0,342 × реальная масса тела в кг + 3,5377] × 240
Женщины > 60 лет	[0,377 × реальная масса тела в кг + 2,7545] × 240
Мужчины 18–30 лет	[0,0630 × реальная масса тела в кг + 2,8957] × 240
Мужчины 31–60 лет	[0,484 × реальная масса тела в кг + 3,6534] × 240
Мужчины > 60 лет	[0,0491 × реальная масса тела в кг + 2,4587] × 240
Расчет суммарного расхода энергии (ккал)	
Скорость основного обмена (ккал) × 1,1 (поправка при низкой физической активности)	
Скорость основного обмена (ккал) × 1,3 (поправка при умеренной физической активности)	
Скорость основного обмена (ккал) × 1,5 (поправка при высокой физической активности)	
Расчет суточной калорийности (ккал)	
Гипокалорийный суточный рацион питания (ккал) = Суммарный расход энергии минус 500–600 ккал	

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

держатся сведения о составе продуктов (белки, жиры, углеводы, клетчатка) и их калорийности, и должен быть обучен расчету и распределению суточного калоража.

ВОЗ рекомендует питание со сниженной калорийностью и ограничением потребления жиров. Предлагаемое потребление жира составляет 25—30% от общего калоража рациона, насыщенных жиров (их источником являются жирные продукты животного происхождения) должно быть не более 8%. Предпочтение отдается растительным жирам, которые содержат преимущественно ненасыщенные жирные кислоты и не содержат холестерин. Однако кокосовое и пальмовое масло не рекомендуются.

Значительное ограничение жиров в рационе рекомендуется потому, что жиры высококалорийны (1 г жира при метаболизме дает 9 ккал), и именно их употребление в большом количестве в первую очередь вызывает увеличение массы тела. Кроме того, жиры придают пище приятный вкус и создают слабое чувство насыщения, в связи с чем способствуют перееданию.

Следует помнить о том, что в рационе пациентов с ожирением нередко преобладают продукты, содержащие «скрытые жиры» (сосиски, мясные и колбасные нарезки, сыры, орехи, семечки подсолнуха), эти продукты необходимо исключить из рациона. Следует исключить продукты, содержащие большое количество жира — это майонез, сливки, сметана, жирные сорта мяса, в том числе баранина, утка, гусь, свинина, жирные колбасы, копчености, жирные сорта сыра, жирное молоко и жирный творог, рыбные консервы в масле, а также продукты, содержащие «скрытые жиры» (в том числе сосиски, сардельки, колбасные изделия, мороженое, чипсы, орехи).

Исключаются блюда, приготовленные из печени, почек, сердца животных, а также другие продукты, богатые пуриновыми соединениями, особенно при наличии у пациентов гиперурикемии.

Пациентам рекомендуются нежирные сорта мяса, нежирная рыба (при выраженной гипертриглицеридемии допустимо употребление жирной морской рыбы 2—3 раза в неделю, т. к. она богата омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами), нежирные молоко, творог, кисломолочные продукты.

Очень важно сформировать у пациента правильное отношение к углеводам — важнейшему компоненту рациона.

Количество углеводов в рационе пациента должно обеспечивать 55—60% суточной энергетической ценности. Энергетическая ценность углеводов составляет 4 ккал/г. Углеводы способствуют более быстрому насыщению, неусвояемые углеводы (клетчатка) способствуют нормализации моторной функции кишечника.

Рекомендуется включать в рацион пациента с ожирением продукты, содержащие неусвояемые (клетчатка, растительные волокна) и медленноусвояемые углеводы (крахмал).

Пациент должен ежедневно употреблять 3—4 раза в день овощи (около 300—400 г в сутки), 2—3 раза в день фрукты (преимущественно яблоки 3—4 штуки в день). Каждый прием пищи целесообразно начинать с овощных салатов (их лучше не заправлять растительным маслом или сметаной). Без ограничений можно употреблять свежие помидоры, огурцы, капусту, зеленые салаты. Овощи должны употребляться также в качестве гарнира к мясным и рыбным блюдам. Овощи и фрукты содержат растительные пищевые волокна, рекомендуемое суточное количество в рационе пищевых волокон составляет 30—40 г.

Медленно усвояемые углеводы в рационе пациента представлены крупами (преимущественно гречневой, овсяной, реже — перловой), макаронами, черным хлебом (желательно с добавлением отрубей), картофелем. Указанные продукты употребляются в ограниченном количестве (обычно рекомендуется уменьшить потребление этих продуктов наполовину по сравнению с тем количеством, которое пациент принимал до лечения).

Следует отметить, что каши из названных круп готовятся на воде, не заправляются маслом. За 1 раз можно съесть 1 небольшой кусок черного хлеба, 4—5 столовых ложек каши или отварных макарон. Ограничивается употребление картофеля — 100—150 г в сутки.

Необходимо исключить употребление продуктов, содержащих быстро усвояемые углеводы (сахар, варенье, конфеты, пирожные, мороженое, торты, рисовая и манная каши, мед, булочки, белый хлеб, сладкие напитки).

Ограничивается употребление винограда, бананов, фиников.

Белки должны обеспечивать около 15% суточного калоража рациона пациента. Энергетическая ценность белка составляет 4 ккал/г.

В качестве источников животного белка рекомендуются нежирные сорта мяса, рыбы, птицы, сыра, нежирные молочные продукты, морепродукты. Источником растительного белка являются соя, фасоль, горох. Растительные белковые продукты содержат также клетчатку. Энергетическая ценность растительных белков ниже, чем животных, некоторое количество животных белков в рационе полезно заменить растительными, это

уменьшает калорийность пищи, увеличивает поступление балластных веществ (они способствуют наполнению желудка и улучшают моторную функцию кишечника).

Пациенту полезно сообщить, что суточную потребность в белке практически полностью обеспечивают 400 г нежирного творога или 300–400 г мяса или рыбы.

Ориентировочный суточный набор продуктов для пациентов с ожирением представлен в табл. 114.6.

Рекомендуется составлять меню в пределах указанных количеств продуктов. Следует еще раз подчеркнуть необходимость исключения алкоголя в связи с его неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему, печень, поджелудочную железу, центральную и периферическую нервную систему. Кроме того, алкоголь является высококалорийным продуктом (1 г = 7 ккал). Избыточное употребление алкоголя и пива способствует развитию висцерального ожирения. Прием алкоголя обычно сопровождается обильной жирной едой.

Режим физической активности

Режим физической активности является обязательным компонентом лечения ожирения.

Физическая активность позволяет поддерживать отрицательный энергетический баланс, создаваемый рациональным питанием, облегчает снижение массы тела у пациентов с ожирением, способствует уменьшению абдоминально-висцерального жира, улучшает функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, позволяет стабилизировать и поддерживать достигнутое снижение веса.

Табл. 114.6. Ориентировочный суточный набор продуктов для больных метаболическим синдромом и ожирением

Продукты	Количество (в сутки)
Нежирные молоко, кефир, простокваша	200–300 г
Мясо (тощее)	100 г
Творог (нежирный)	100 г
Рыба (нежирная)	100 г
Масло растительное	20 г
Капуста белокочанная, цветная	300–400 г
Морковь, огурцы, помидоры, кабачки	300–400 г
Яблоки, апельсины и другие фрукты и ягоды	200 г
Картофель, свекла	150 г
Хлеб ржаной с отрубями	100 г

Наиболее эффективными и хорошо переносимыми являются аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности: ходьба, бег, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, танцы, занятия лечебной гимнастикой.

Простым, доступным, эффективным методом физической нагрузки является ежедневная ходьба быстрым шагом в течение 40–45 минут. Ходить необходимо после еды. Если позволяют обстоятельства и состояние пациента, можно рекомендовать ходьбу по 40 минут 2 раза в день.

Режим физической активности выбирается индивидуально с учетом степени ожирения, сопутствующих заболеваний, функциональных возможностей пациента и увеличивается постепенно.

Физическая нагрузка включает 3 этапа: 1 этап — дозированная лечебная ходьба, 2 этап — плавание, 3 этап — гимнастические упражнения (на растяжку, для поясничного отдела позвоночника, для брюшного пресса, минимальное количество повторов упражнений — 10 раз).

Рекомендуемая физическая нагрузка для пациентов с ИМТ от 25 до 29,9:

- ходить каждый день около 4 км (вначале 60 минут, затем постепенно в течение 8 недель довести время прохождения 4 км за 45 минут), в последующем при хорошей переносимости желательно проходить 4 км за 45 мин 3 раза в день или 8–12 км 1 раз в день;
- посещение бассейна — первое занятие длится около 10 мин., в последующем длительность плавания постепенно увеличивается до 20 минут. Занятия плаванием проводятся 3 раза в неделю;
- по мере адаптации пациента к ходьбе и плаванию добавляются гимнастические упражнения.

Рекомендуемая физическая нагрузка для пациентов с ИМТ от 30 до 34,9 (1 ст. ожирения):

- первый уровень физической нагрузки — лечебная ходьба от 1000 шагов в день с постепенным увеличением количества шагов до 6000 (4 км) к 10 неделе, к 4 месяцу следует проходить 4 км за 45 минут;
- второй уровень физической нагрузки — плавание. Первое занятие длится 5 минут, затем длительность каждого занятия увеличивается на 5 минут до 30 минут к 6–7 занятию;
- третий уровень физической нагрузки — гимнастические упражнения (после 6 мес. занятий ходьбой и плаванием).

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Рекомендуемая физическая нагрузка для пациентов с ИМТ от 35 до 39,9 (II ст. ожирения):

- первый уровень физической нагрузки — от 300 шагов в день с постепенным увеличением количества шагов до 6000 (4 км) к 15 неделе, интенсивность ходьбы должна постепенно возрастать до 4 км за 50 минут. Ходить 4 км в день следует около 1 года;
- второй уровень физической нагрузки — плавание. Первое занятие 5 минут с постепенным последующим увеличением до 20 мин. к 10-му занятию. Плавание и ходьба могут чередоваться через день;
- третий уровень физической нагрузки — гимнастические упражнения (после 6 мес. занятий ходьбой и плаванием).

Рекомендуемая физическая нагрузка для пациентов с ИМТ более 40 (это соответствует морбидному ожирению). Занятия начинаются с лечебной ходьбы. В течение первой недели 100 шагов 3 раза в день после еды, к 6 неделе количество шагов постепенно увеличивается до 500 за 5 минут 3 раза в день. С 7 недели пациент делает 600 шагов в день, каждый раз увеличивая количество шагов на 100 до 6000 шагов в день к девятому месяцу (36 недель). К этому времени пациент должен проходить 4 км за 55 минут.

После достижения указанного уровня ходьбы подключается плавание. Первое занятие продолжается 5 минут, каждое последующее занятие увеличивается на 1 минуту. К 14 занятию продолжительность плавания достигает 20 минут. Занятие плаванием по 20 минут каждый день продолжаются не менее 6 месяцев.

После 1 года занятий ходьбой и плаванием подключается третий уровень физической активности — гимнастические упражнения.

Фармакотерапия ожирения

Фармакотерапия ожирения не проводится как монотерапия. Она назначается в дополнение к здоровому образу жизни, рациональной гипокалорийной диете и режиму физической активности.

В новом руководстве «Фармакотерапия при ожирении: практические рекомендации Эндокринологического общества США» 2015 года приводятся следующие **показания к фармакотерапии ожирения**:

- ИМТ ≥ 30 кг/м^2;
- ИМТ ≥ 27 кг/м^2 при наличии > 1 коморбидных состояний, таких как АГ, дислипидемия, СД 2 типа, обструктивное апноэ сна (Aprovian C. M., Aronne L. J., Bessesen D. H. и соавт., 2015).

Такие же показания к медикаментозному лечению ожирения приводятся в Европейских клинических рекомендациях по лечению ожирения у взрослых (2010) и в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации “Ожирение” (2009).

В новом руководстве «Фармакотерапия при ожирении: практические рекомендации Эндокринологического общества США» (2015) приводятся следующие лекарственные препараты, применяемые в США для лечения ожирения:

- фентермин;
- диэтилпропион;
- орлистат;
- лоркасерин;
- фентермин + топирамат;
- налтрексон + бупропион;
- лираглутид.

Лекарственная терапия ожирения не рекомендуется детям и беременным женщинам.

Лечение ожирения препаратом фентермин

Фентермин — производное амфетамина, является симпатомиметиком и психостимулятором. Выпускается в таблетках и капсулах по 18,75 мг; 30 мг; 37,5 мг в США под названием адипекс, ионамин. Он стимулирует высвобождение норадреналина и допамина нервными окончаниями в центре насыщения гипоталамуса и вызывает подавление аппетита, приводя к уменьшению количества потребляемой пищи. Одновременно вызывает увеличение расхода энергии.

По информации Всемирной гастроэнтерологической организации рандомизированные исследования показали, что применение фентермина увеличивает снижение веса пациента на 3–4% по сравнению с плацебо. Потеря веса при приеме фентермина обычно составляет за неделю более чем 0,5 кг.

Обычная доза для взрослых составляет 1 капсулу или таблетку (37,5 мг) в день до или через 1–2 часа после завтрака. Для некоторых пациентов достаточная доза 1/2 таблетки (18,75 мг) 1 раз в день (иногда целесообразно принимать 1/2 таблетки 2 раза в день). При применении более 1 раза в день вторую дозу не следует принимать за 4–6 часов до сна. Лечение обычно длится 3–4 недели.

При лечении фентермином возможны побочные эффекты:

- как производное амфетамина он может вызывать физическую и психическую зависимость, поэтому не должен назначаться пациентам с зависимостью к психотропным или другим препаратам;

- бессонница, раздражительность, эйфория (менее выражена, чем при употреблении амфетамина);
- неконтролируемое повышение АД, сердцебиение;
- нарушение зрения, снижение либидо, эректильная дисфункция, спутанность сознания, тремор, диарея, сухость во рту, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, сыпь и усталость.

Очень важно не допустить передозировки фентермина (она может быть фатальной). Симптомы передозировки: учащенное дыхание, лихорадка, галлюцинации, нарушения АД, аритмия, дрожь, паника, беспокойство, сильная тошнота, рвота или понос, возможна потеря сознания.

Долгосрочных исследований по эффективности и безопасности применения фентермина нет.

В России фентермин включен в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», оборот которых ограничен и в отношении которых устанавливаются меры законодательного контроля (список II, раздел Психотропные вещества). Фентермин подлежит предметно-количественному учету согласно Приказу Минздрава России от 22.4.2014 г. № 183н. В свободном доступе фентермина нет.

В США фентермин — рецептурный препарат. Его обращение регулируется федеральным Conrtolled Substances Act, список CIV, его несанкционированная продажа или передача третьим лицам запрещена законодательством.

Противопоказания к лечению фентермином: дети до 18 лет, беременность и лактация, АГ, церебральный и коронарный атеросклероз, тиреотоксикоз, глаукома, психическое возбуждение, лекарственная зависимость в анамнезе.

Лечение препаратом диэтилпропион

Диэтилпропион (амфепрамон, тенуат ретард) является симпатомиметиком, сходен с амфетамином, но отличается от него меньшей симпатомиметической активностью и меньшим количеством побочных эффектов.

Механизм анорексигенного действия аналогичен механизму действия фентермина.

Выпускается в таблетках по 25 мг и в ретардных таблетках по 75 мг в виде препарата тенуат ретард.

Диэтилпропион (Амфепрамон) принимают внутрь по 25 мг 2–3 раза в сутки за 30–60 минут до еды в сочетании с малокалорийной диетой; при недостаточном эффекте — 100 мг в сутки. Курс лечения 6–10 недель, повторный курс — через 3 месяца.

Обычно снижение массы тела происходит в среднем на 3–4 кг после курса лечения. Тенуат-ретард принимают по 1 таблетке 1 раз в день. Побочные явления и противопоказания те же, что и при лечении фентермином.

Статус диэтилпропиона в США такой же, как у фентермина. Он является строго рецептурным препаратом, его несанкционированная продажа или передача третьим лицам запрещена законодательством.

В Российской Федерации и в Республике Беларусь препарат не применяется.

Лечение ожирения препаратом лоркасерин

Лоркасерин (Белвик) — мощный селективный антагонист серотониновых 5-НТ2 с-рецепторов, снижает активность центра голода в гипоталамусе, вызывает быстрое насыщение, что приводит к уменьшению количества потребляемой пищи.

Применявшийся ранее неселективный антагонист серотониновых рецепторов фенфлурамин вызывал поражение клапанов сердца и легочную гипертензию за счет активации серотониновых рецепторов 5-НТ2в, расположенных на интерстициальных клетках клапанов сердца и гладкомышечных клетках a. pulmon.

Препарат, содержащий лоркасерин, допущенный к применению в США — Belviq (Белвик). В России препарат не разрешен.

Лоркасерин выпускается в таблетках по 10 мг, принимают по 10 мг дважды в день. Если вес пациента за первые 12 недель не снизился на 5% и более, прием прекращается, так как вероятность того, что у пациента будет достигнута и будет поддерживаться клинически значимая потеря веса при продолжении лечения незначительна. В течение года потеря веса 3–6 кг. Побочные эффекты лоркасерина: тошнота, сухость во рту, запор, головная боль, мигрень, головокружение, усталость, депрессия.

В 2010 г. лоркасерин был отвергнут FDA из соображений безопасности, в частности во время экспериментов на моделях у животных были зафиксированы опухоли. Однако по новым данным риск развития рака у лиц при применении лоркасерина незначителен. А вот риск развития АГ и других побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы сохраняется.

В мае 2012 г. экспертный совет FDA рекомендовал к одобрению лоркасерин для уменьшения массы тела, несмотря на сохраняющиеся сомнения в его безопасности для сердечно-сосудистой

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

системы. В США лоркасерин — рецептурный препарат. Он подлежит контролю согласно Controlled Substances Act (список CIV). Его несанкционированная продажа или передача третьим лицам запрещена федеральным законодательством США.

Лечение ожирения препаратом орлистат

Орлистат — единственный препарат периферического действия. Выпускается в капсулах по 120 мг.

Орлистат — синтетическое производное липостатина, продукта жизнедеятельности плесневого гриба Strepromyces toxytricini, который ингибирует желудочную и панкреатическую липазы.

Желудочно-кишечные липазы — ключевые ферменты, участвующие в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов, которые затем всасываются через слизистую оболочку кишечника.

Благодаря структурному сходству орлистата с ТГ, препарат связывается с активным участком липазы, вследствие чего около трети ТГ пищи не переваривается и не всасывается. Это позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только диеты. Орлистат блокирует всасывание 30% жира в рационе пациента.

При этом орлистат не влияет на обмен углеводов, белков и фосфолипидов.

Орлистат обладает только местным механизмом действия, которое ограничено ЖКТ. Разрешен в РФ, США, ЕС.

- Всасывается менее 1% орлистата, попавшего в ЖКТ, поэтому он не оказывает системного действия на липазы.
- Около 97% принятой дозы орлистата выводится с калом.
- Эффективность орлистата оптимальна при приеме препарата во время или в пределах до 1 ч после приема еды, содержащей менее 30% калорийности за счет жиров.

 Методика применения:
 - оптимальная доза 120 мг 3 раза в день во время еды или в течение 1 часа после еды, если пища не содержит жиров, прием препарата можно пропустить;
 - если в течение 3 месяцев масса тела снижается более чем на 5% или в течение 6 месяцев более чем на 10%, лечение продолжается длительно (1–2 года);
 - курс лечения обычно около 1 года, но не > 2 лет.
- Орлистат вызывает умеренное снижение веса (средние значения — около 3 кг за 12 месяцев в группе лечения по сравнению с плацебо, Z. Li, M. Maglione и соавт., 2005).

На фоне лечения орлистатом уменьшаются окружность талии, общая масса жировой ткани и массы висцерально-абдоминального жира. Это способствует повышению чувствительности к инсулину, снижению гиперинсулинемии, предупреждает развитие СД 2 типа.

В 4-летнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании XEDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects, J. S. Torgerson и соавт., 2004), включавшем 3305 пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе, изучена эффективность орлистата в сочетании с модификацией образа жизни относительно профилактики СД 2 типа.

Сочетание орлистата с модификацией образа жизни приводило к уменьшению массы тела на 5,8 кг против 3,0 кг в группе плацебо и к достоверному снижению риска развития СД 2 типа (6,2 против 9% в группе плацебо). При этом кумулятивная заболеваемость СД 2 типа в основной группе была на 37,3% ниже, чем в контрольной группе.

На фоне лечения орлистатом уменьшаются содержание в крови ТГ, ХС ЛПНП.

Побочные действия орлистата развиваются у 15–30% пациентов:

- маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию;
- метеоризм;
- недержание кала (у 7% пациентов).

Обычно эти явления носят легкий или умеренный характер, их частота снижается по мере увеличения продолжительности лечения.

Орлистат может нарушить всасывание жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) и b-каротина, в связи с чем рекомендуется прием поливитаминных препаратов.

Повышенное поступление жиров в толстый кишечник вызывает риск развития рака толстой кишки (P. M. O'Neil и соавт., 2012). Возможно нарушение функции печени.

Возможно увеличение абсорбции оксалатов и повышение риска нефролитиаза и почечной недостаточности.

Лечение ожирения комбинированным препаратом фентермин + топирамат

Фентермин + топирамат (Osymia) — комбинированный препарат с контролируемым высвобождением действующих компонентов. Выпускается в

капсулах в дозировках фентермина и топирамата: 3,75/23 мг, 7,5/46 мг, 11,25/69 мг и 15/92 мг. Во всех случаях дозы фентермина и топирамата в 2–4 раза ниже, чем одобренные при применении их в виде монотерапии. Препарат применяется 1 раз в день. Разрешен только в США.

Механизм действия обусловлен компонентами препарата:

- фентермин — симпатомиметик, стимулирует высвобождение норадреналина и допамина нервными окончаниями в центре насыщения гипоталамуса, подавляет аппетит и приводит к уменьшению количества потребляемой пищи, вызывает увеличение расхода энергии;
- топирамат — агонист гамма-аминомасляной кислоты, относится к противоэпилептическим препаратам. Предполагается, что снижение аппетита под действием этого препарата связано с блокадой двух типов глутаматных рецепторов (каинатного — аффинного к каинатной кислоте и АМРА-аффинного к амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоте), отвечающих за активность симпатической нервной системы, и активностью гамма-аминомасляной кислоты.

Начальная доза составляет 3,75 мг фентермина/23 мг топирамата 1 раз в день, через 14 дней можно увеличить дозу до 7,5 мг фентермина/46 мг топирамата. Если через 12 недель лечения пациент не потерял 3% веса, необходимо прервать курс лечения (так как нет ответа на лечение) или увеличить дозу препарата до максимальной 15 мг/92 мг. При применении максимальных доз лечение прекращают постепенно, снижая дозу в течение недели. При применении низких доз постепенного снижения не требуется. Снижение веса при приеме препарата в средней дозе составляет около 10,4%, в максимальной терапевтической дозе — 11,4%.

При лечении препаратом фентермин + топирамат возможны побочные эффекты:

- парестезии (17%), сухость во рту (16,6%), запор (15,1%); обычно эти явления проходят после отмены препарата;
- возможность суицидальных мыслей и поведения: в первый год лечения необходимо наблюдать пациентов на предмет депрессии 1 раз в месяц;
- при приеме высоких доз препарата повышен риск нарушений сна и когнитивных функций;
- если у женщины, принимавшей препарат, наступила беременность, то ребенок может родиться с дефектами развития, в частности, с волчьей пастью или заячьей губой;
- возможно развитие острой миопии или глаукомы;
- увеличение частоты сердечных сокращений.

В соответствии с данными о переносимости и безопасности в 2010 г. FDA отклонила утверждение о комбинации психостимулятора фентермина и противосудорожного средства топирамата, однако в 2012 г. одобрила его применение. В РФ и ЕС препарат не разрешен.

Лечение ожирения комбинированным препаратом налтрексон + бупропион

Налтрексон + бупропион (Контрейв) — комбинированный препарат для лечения ожирения с медленным высвобождением действующих компонентов налтрексона (антагонист опиоидных рецепторов) и бупропиона (антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и дофамина).

Препарат выпускается в таблетках, содержащих 8 мг налтрексона и 90 мг бупропиона.

Механизм действия препарата обусловлен действием его компонентов:

- налтрексон — длительно действующий высокоаффинный антагонист опиоидных рецепторов, применяется для лечения наркотической и алкогольной зависимости; под влиянием налтрексона снижается аппетит и нормализуется пищевое поведение;
- налтрексон блокирует также опосредованное b-эндорфином ингибирование проопиомеланокортина, это приводит к повышению продукции α-меланоцитостимулирующего гормона, который угнетает аппетит;
- бупропион через дофаминовые рецепторы активирует продукцию проопиомеланокортина и усиливает секрецию анорексигенного α-меланоцитостимулирующего гормона.

Комбинация налтрексона и бупропиона уменьшает мотивацию приема пищи (эффект дофамина) и удовольствие от еды и ее вкусовых качеств (опиоидный эффект).

Схема лечения препаратом налтрексон + бупропион (контрейв):

- 1 неделя — 1 таблетка утром;
- 2 неделя — 1 таблетка утром и 1 таблетка вечером;
- 3 неделя — 2 таблетки утром и 1 таблетка вечером;
- 4 неделя — 2 таблетки утром и 2 таблетки вечером и далее:
- если после 12 недель лечения не произошло снижение веса по меньшей мере на 5% по сравнению с исходным, лечение не стоит про-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

должать, так как маловероятно, что далее вес снизится.

В рандомизированных исследованиях по применению контрейва лечение проводилось в течение 24–58 недель. Отмечено снижение массы тела на ≥ 5–10%, одновременно у пациентов с СД 2 типа и ожирением улучшались показатели гликемии, уменьшалась дислипидемия.

Возможные побочные действия препарата: диспепсические явления, повышение АД, тахикардия, риск суицида, аллергические реакции. Противопоказания: неконтролируемая АГ, тахикардия, судорожный синдром, употребление алкоголя, наркотиков. Применяется только в США (одобрен FDA в 2014 г.).

Лечение ожирения препаратом лираглутид

Лираглутид – аналог человеческого инкретина — глюкагоноподобного полипептида 1 типа, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae, имеющего 97% гомологичности с человеческим ГПП-1. В лираглутиде, по сравнению с нативным ГПП-1, в позиции 34 заменена аминокислота аргинин на лизин и добавлена к лизину в 26 позиции С-16 пальмитиновая кислота.

ГПП-1-инкретин вырабатывается в кишечнике в ответ на прием углеводов с пищей и взаимодействует с соответствующими рецепторами, которые имеются в различных органах, в том числе в β- и α-клетках поджелудочной железы, гипоталамогипофизарной зоне, желудке.

ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина в β-клетках поджелудочной железы и тормозит секрецию глюкагона в α-клетках, причем эти эффекты строго зависят от уровня глюкозы в крови.

ГПП-1 является также одним из важных регуляторов количества потребляемой пищи, он замедляет опорожнение желудка, стимулирует центр насыщения и снижает активность центра голода в гипоталамусе, в итоге это ведет к уменьшению количества потребляемой пищи.

Лираглутид воспроизводит эффекты ГПП-1.

Лираглутид разрешен и одобрен FDA (США) в 2014 г. и в 2015 г. в ЕС для лечения ожирения только в виде препарата *саксенда.*

Саксенда (лираглутид) выпускается в виде шприца-ручки, вводится подкожно.

В инструкции к препарату саксенда приведены следующие показания к применению: для лечения пациентов с ожирением в дополнение к гипокалорийной диете и режиму физической активности при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² с наличием ≥ 1 коморбидных состояний (например, АГ, дислипидемия, СД 2 типа). Не зарегистрирован для лечения СД 2 типа.

Согласно инструкции, саксенда вводится под кожу живота, предплечья или бедра 1 раз в день в любое время независимо от приема пищи.

При лечении препаратом саксенда могут возникать побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе, тошнота, рвота, диарея (или запор), метеоризм. Во избежание этих гастроинтестинальных симптомов рекомендуется постепенное увеличение дозы до максимальной (3 мг) по следующей схеме:

- 1 неделя — 0,6 мг 1 раз в день;
- 2 неделя — 1,2 мг 1 раз в день;
- 3 неделя — 1,8 мг 1 раз в день;
- 4 неделя — 2,4 мг 1 раз в день;
- 5 неделя — 3,0 мг 1 раз в день и так далее.

Оценка изменения массы тела производится через 16 недель от начала лечения препаратом Saxenda и прекращается, если пациент не теряет по меньшей мере 4% от исходного веса, поскольку в этой ситуации маловероятно, что пациент достигнет и сумеет поддерживать достигнутое клинически значимое снижение массы тела при длительном лечении.

В инструкции к препарату саксенда сообщается, что были проведены большие исследования с позиций доказательной медицины по изучению его эффективности в лечении пациентов с ожирением.

В марте 2015 г. были опубликованы новые данные исследования Scale (Satiety and Clinical Adiposity — Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic) по лечению ожирения препаратом саксенда (лираглутидом). 63% пациентов, лечившихся препаратом саксенда, снизили массу тела не менее, чем на 5% (против 27% пациентов в группе плацебо); 33% — не менее, чем на 10% (против 11% пациентов в группе плацебо) и 14% — не менее, чем на 15% (против 4% пациентов в группе плацебо).

В этом же источнике представлены данные по лечению пациентов с ожирением препаратом саксенда в течение 56 недель. Потеря веса составила 9,2% по сравнению с 3,5% в группе плацебо.

В ходе лечения лираглутидом возможны побочные явления: тошнота, иногда рвота, боли в животе, нарушения стула (запор или диарея), метеоризм; как правило, гастроинтестинальные проявления выражены не резко. Возможна тахикардия, головная боль.

Гипогликемия может наблюдаться, но это чаще бывает при сочетанном применении лираглутида

и других гипогликемизирующих препаратов.

Есть также результаты доклинических исследований на мышах и крысах, продемонстрировавших корреляцию между приемом лираглутида и развитием рака щитовидной железы. Однако клинические исследования такого рода эффекта не показали. Обсуждается возможный суицидальный риск.

Противопоказания к лечению: медуллярный рак щитовидной железы у пациента в настоящее время или в прошлом, или семейный анамнез этого заболевания; панкреатит в настоящее время или в прошлом; синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа; острый холецистит; стойкая тахикардия; почечная недостаточность; наличие суицидальных мыслей.

Лечение ожирения препаратом сибутрамин

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина. Сибутрамин вначале исследовался как антидепрессант, позже было выявлено его выраженное анорексигенное действие.

Сибутрамин ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина и удлиняет взаимодействие этих нейротрансмиттеров с их постсинаптическими рецепторами, в том числе в области гипоталамуса. В итоге усиливается чувство насыщения, снижается активность центра голода и количество потребляемой пищи, и, соответственно, уменьшается поступление энергии.

Сибутрамин усиливает расход энергии вследствие усиления термогенеза, что способствует уменьшению массы тела.

Сибутрамин применялся в виде препарата меридиа.

По данным многочисленных исследований, на фоне терапии сибутрамином в дозе 10–15 мг/сут за 12 мес. эффективное и клинически значимое уменьшение массы тела (на 5–10%) наблюдалось более чем у 86% больных с ожирением различной степени.

Присоединение сибутрамина к немедикаментозной терапии приводило к значительно большему уменьшению массы тела (на 11,3 кг уже в течение первых 6 мес. лечения), чем только модификация образа жизни. При этом благоприятно уменьшалось депо висцерального жира.

В последующем были констатированы различные побочные эффекты сибутрамина, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

В 2002 г. было начато исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) с участием 10 742 пациентов в 300 центрах, расположенных в 16 странах мира. Цель исследования — оценка баланса эффективности/безопасности сибутрамина у лиц с ожирением повышенного риска (у 97% отмечались сердечно-сосудистые заболевания, у 88% — АГ и у 84% — СД 2 типа). Показано, что у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями длительное (в течение 5 лет) лечение сибутрамином способствовало достоверному повышению риска нефатального инфаркта миокарда (на 16%) и нефатального инсульта.

Возможны нарушения сердечного ритма, описаны случаи самоубийства в ходе лечения сибутрамином.

В октябре 2010 г. компания «Эбботт» отозвала оригинальный сибутрамин из продажи с рынков США и Европейского союза в связи с наличием повышенного риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта.

3 сентября 2014 г. МЗ РФ опубликовало письмо № 25–4/10/2–6691 «Об осуществлении предметно-количественного учета лекарственных средств». В этом документе указывается, что учету подлежат монопрепараты, являющиеся сильнодействующими веществами с международным непатентованным наименованием сибутрамин (торговые наименования меридиа — капсулы, линдакса — капсулы).

В то же время указывается, что лекарственный препарат в капсулах комбинированный, содержащий сибутрамин и целлюлозу микрокристаллическую, не относится к сильнодействующим веществам. Таким препаратом является редуксин.

Лечение ожирения препаратом редуксин

Редуксин — препарат для лечения ожирения центрального действия. В 1 капсуле 10 мг или 15 мг сибутрамина и 153,5 мг кристаллической микроцеллюлозы.

Сибутрамин является пролекарством и проявляет свое действие in vivo за счет метаболитов (первичных и вторичных аминов), ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина. Увеличение содержания в синапсах нейротрансмиттеров повышает активность центральных серотониновых 5-НТ-рецепторов и адренорецепторов, что увеличивает чувство насыщения и снижает потребность в пище, также увеличивается термопродукция.

Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови ЛПВП и снижением количества ТГ, общего холестерина, ЛПНП, мочевой кислоты.

Целлюлоза микрокристаллическая является энтеросорбентом, обладает сорбционным и дезинток-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

сикационным действием, уменьшает всасывание жиров.

Редуксин показан для снижения массы тела при следующих состояниях:

- алиментарное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более;
- алиментарное ожирение с ИМТ 27 кг/м² и более, если имеются другие факторы риска, обусловленные избыточной массой тела, такие как СД типа 2 и дислипопротеинемия.

Редуксин принимают внутрь, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (стакан воды), утром натощак или с приемом пищи 1 раз в сутки.

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от переносимости и клинической эффективности. Рекомендуется начальная доза 10 мг.

Если в течение 4 недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5% и более, то доза увеличивается до 15 мг в сутки.

Лечение должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение месяца лечения не удается снизить массу тела на 5% от исходной. Лечение не следует продолжать, если при дальнейшей терапии (после достигнутого снижения массы тела) пациент вновь прибавляет в массе тела 3 кг и более. Общая длительность терапии не больше 2 лет.

Препарат Редуксин разрешен к использованию в России.

В 2011–2012 гг. в России проведено исследование «ВЕСНА» среди пациентов с ожирением и избыточным весом, осуществлялся мониторинг эффективности и безопасности применения препарата Редуксин в дозировке 10 и 15 мг в течение 6 месяцев. В исследовании приняли участие более 34 000 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет.

«ВЕСНА» показала высокую эффективность и безопасность применения Редуксина: диагноз ожирения был снят у 44% пациентов, столько же достигли целевого снижения массы тела на 10–14% от исходной, а 11,6% наблюдаемых пациентов достигли идеальной массы тела.

Выявлено значительное улучшение показателей липидного профиля: увеличение уровня ЛПВП на 14%, снижение уровней ТГ и ЛПНП на 14% и 13%.

Нежелательные явления наблюдались лишь у 2,8% (921 пациент), а серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, зарегистрировано не было.

Побочные эффекты редуксина развиваются обычно в первые 4 недели и дальше ослабевают или исчезают:

- со стороны ЦНС: бессонница; иногда — головная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, изменения вкуса; иногда депрессия, сонливость, эмоциональная лабильность, тревога, нервозность, судороги;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда — тахикардия, повышение АД;
- со стороны пищеварительной системы: потеря аппетита, запор; иногда — тошнота, обострение геморроя, иногда боль в животе, транзиторное повышение печеночных ферментов.

Противопоказания к применению редуксина: органические причины ожирения (например, гипотиреоз); серьезные нарушения пищевого поведения (нервная анорексия или нервная булимия); психические заболевания; синдром Жиль де ля Туретта (генерализованные тики); ИБС; неконтролируемая АД; декомпенсированная ХСН; пороки сердца; тахикардии, аритмии; окклюзионные заболевания периферических артерий; инсульт, ТИА; тиреотоксикоз; тяжелые нарушения печени и почек; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; глаукома; алкогольная и наркотическая зависимость, возраст до 18 лет и после 65 лет; беременность и лактация.

Лечение ожирения метформином

Метформин — препарат первого ряда для лечения сахарного диабета 2 типа (см. главу «Лечение сахарного диабета»). Метформин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, повышая активность и количество рецепторов к инсулину. Он также активирует транспортеры глюкозы Glut-4 и Glut-1, что ведет к увеличению поступления глюкозы в клетку. Метформин, кроме того, тормозит печеночный гликогенолиз и глюконеогенез, уменьшает продукцию глюкозы печенью и всасывание глюкозы в кишечнике, способствует нормализации липидов в крови. Установлено, что он увеличивает содержание в крови глюкагоноподобного полипептида-1, снижает аппетит и массу тела. Показано также, что метформин обладает определенным противоопухолевым эффектом, увеличивает минеральную плотность костной ткани.

Препарат метформин выпускается в таблетках под разными торговыми названиями: метформин (таблетки по 500, 850, 1000 мг), сиофор (таблетки 500, 850 мг), глюкофаж (таблетки по 500, 850, 1000 мг), метфогамма (таблетки по 500, 850 мг). В последние годы в России зарегистрирован глюкофаг продленного действия в таблетках по 500 и 750 мг (его можно принимать по 1–3 таблетки вечером во время еды 1 раз в сутки). У глюкофажа-лонг значительно меньше выражены гастроинтестинальные побочные эффекты.

Метформин не вызывает гипогликемий, так как не стимулирует секрецию инсулина.

Всемирная гастроэнтерологическая организация (2009) называет следующие **показания для применения метформина при ожирении**:

а) ожирение в сочетании с сахарным диабетом 2 типа;

б) ожирение в сочетании с синдромом поликистозных яичников;

в) применение при ожирении антипсихотических препаратов, вызывающих инсулинорезистентность.

Следует отметить, что в настоящее время формируется точка зрения о возможности и целесообразности применения метформина в лечении ожирения без наличия СД 2 типа.

В инструкции к препарату метформин-боримед (Борисовский завод медпрепаратов) приводится, кроме СД 2 типа, следующее показание: **в комплексной терапии ожирения (в т. ч. алиментарного, при заболеваниях гипофиза, синдроме Пиквика)** в дозе 1000–2000 мг/сут.

Эффективность метформина в снижении веса при ожирении изучалась во многих исследованиях.

В исследовании Diabetes Prevention Program (2002) приняли участие 3234 пациента (средний возраст 51 год) со средним ИМТ 34 кг/м² и нарушением толерантности к глюкозе.

Пациенты получали терапию метформином (850 мг 2 раза в сутки), плацебо или лечение с помощью модификации диеты и режима физических нагрузок.

Через 2,8 года наблюдения масса тела в группе пациентов, принимавших метформин без модификации образа жизни, уменьшилась на 2,1 кг, тогда как среди пациентов, которые получали плацебо — лишь на 0,1 кг. Частота перехода нарушенной толерантности в СД 2 типа уменьшилась на 31%. Т. С. Хоботкова (2007) показала, что 6-месячное применение метформина (глюкофажа) в дозе 1000 мг в сутки наряду с диетой у подростков с ожирением способствовало значительной потере массы тела и нормализации метаболических показателей.

К. А. Комшилова и соавт. (2014) изучили эффективность метформина (сиофора) в лечении больных с абдоминальным ожирением (АО) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Длительность лечения 12 месяцев. Сиофор применялся в дозе 2000 мг в сутки. Комплексная терапия, включающая модификацию образа жизни и прием сиофора, привела к более значимому уменьшению массы тела пациентов с АО и НАЖБП и позволила более эффективно воздействовать на ассоциированные с НАЖБП метаболические нарушения.

Метформин применяется для лечения ожирения в комплексе с модификацией образа жизни, гипокалорийной диетой, режимом физической активности.

На протяжении недели рекомендуется принимать по 500 мг метформина во время или после ужина. В дальнейшем через неделю дозу увеличивают до 1000 мг в сутки (препарат принимают 2 раза в сутки), еще через неделю можно повысить дозу до 1500 мг (по 500 мг 3 раза в день — во время завтрака, обеда, ужина), возможно увеличение суточной дозы до 2000 мг. Длительность терапии при хорошей переносимости препарата 6–12 месяцев.

Возможные побочные эффекты: металлический привкус во рту, тошнота, боли в животе, метеоризм, диарея, побочные эффекты уменьшаются при приеме препарата во время еды. В редких случаях возможно развитие В12-дефицитной или железодефицитной анемии.

Противопоказания к метформину: СД 1 типа, кетоацидоз и лактатацидоз, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, СН и ДН, алкоголизм, анемия.

Согласно клиническому протоколу диагностики, лечения и медицинской реабилитации взрослого населения Республики Беларусь с избыточной массой тела и ожирением (приложение № 1 к приказу МЗ РБ № 532 от 1.06.2009 г.), метформин назначается при окружности талии у женщин > 88 см, у мужчин выше 102 см.

Допускается максимальная суточная доза 2500 мг.

Лечение ожирения препаратом флуоксетин

Флуоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, нормализует серотониновый обмен в ЦНС, снижает активность центра голода и нормализует пищевое поведение пациента.

Флуоксетин назначается в дозе 20 мг в день в течение трех месяцев.

Флуоксетин показан больным с ожирением, у которых наблюдается сниженная насыщаемость, эмоциональное пищевое поведение, тревожно-депрессивные расстройства, хронические болевые синдромы, панические атаки.

Флуоксетин хорошо переносится, облегчает соблюдение диеты, повышает насыщаемость и физическую активность, способствует снижению массы тела и уменьшению психовегетативных и алгических проявлений.

Возможные побочные реакции: брадикардия, гранулоцитопения, гипонатриемия, гепатотоксич-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ность, синдром избытка серотонина, экстрапирамидные эффекты, повышение АД, бессонница.

Лечение ожирения препаратом топирамат

Топирамат (топамакс) — агонист гамма-аминомасляной кислоты, относится к противоэпилептическим препаратам. Предполагается, что снижение аппетита под действием этого препарата связано с блокадой двух типов глутаматных рецепторов (каинатного — аффинного к каинатной кислоте и АМРА — аффинного к амино-3-гидроки-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоте), отвечающих за активность симпатической нервной системы, и активностью гамма-аминомасляной кислоты.

Выпускается в таблетках по 25 мг и 100 мг.

Топирамат для снижения веса начинают принимать с дозы 25 мг в сутки, затем повышают до клинически эффективной дозы по 25 мг каждые две недели. Средняя суточная доза обычно составляет 200 мг в сутки в два приема, длительность терапевтического курса 14 недель. Необходимость титрования дозы связана с возможным проявлением *побочных эффектов*:

- Со стороны нервной системы и органов чувств: повышенная утомляемость, атаксия, нарушение мышления и концентрации внимания, эмоциональная лабильность, спутанность сознания, головокружение, парестезия, гипестезия, сонливость; редко — возбуждение, амнезия, афазия, депрессия, диплопия и другие нарушения зрения, конъюнктивит, нистагм, нарушение речи, извращение вкусовых ощущений.
- Со стороны органов ЖКТ: анорексия, гингивит, тошнота.
- Прочие: боль в животе, озноб, лейкопения, диспноэ, отеки, носовое кровотечение, нефролитиаз, зуд, дисменорея, ослабление либидо, импотенция.

Применяется преимущественно при сочетании ожирения с маниакально-депрессивным (биполярным) состоянием.

Лечение ожирения препаратом бупропион

Бупропион (зибан, велбутрин) — антидепрессант, уменьшающий никотиновую зависимость у курильщиков.

Основное фармакологическое действие — селективное ингибирование обратного захвата норадреналина и дофамина. Также действует как антагонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Изначально разрабатывающийся и поступивший в продажу как антидепрессант, бупропион вскоре доказал свою эффективность при лечении никотиновой зависимости.

В ряде исследований установлено, что бупропион в дозе 100—300 мг/сут. вызывает незначительное уменьшение массы тела (около 5%). Доказана эффективность бупропиона в дозе 400 мг/сут. для лечения ожирения. За период 6—12 мес. среднее уменьшение массы тела в группе, принимавшей бупропион, оказалось значительно большим (4,4 кг), чем в группе, принимавшей плацебо (1,7 кг).

Однако применение бупропиона приводило к повышению заболеваемости АГ.

Показаниями к приему бупропиона являются депрессия на фоне ожирения и ситуация, когда длительно курящий пациент с ожирением намерен отказаться от курения.

Максимальная суточная доза 450 мг.

Возможные *побочные эффекты*: сухость во рту, тошнота, рвота, боли в животе, зрительные нарушения, звон в ушах, повышение АД, сыпь, кожный зуд, потливость, лихорадка, боль в груди, тахикардия, астения.

Лечение ожирения препаратом венлафаксин

Венлафаксин (велаксин) — антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН). Венфаксин показан для лечения большой депрессии и тревожных неврозов. Выпускается в таблетках по 75 мг, 37,5 мг, 150 мг.

Отмечена способность венлафаксина снижать аппетит и массу тела, что обусловлено его способностью уменьшать активность центра голода и увеличивать чувство насыщения.

Позиция Всемирной организации гастроэнтерологов: венлафаксин как лекарство для снижения веса у пациентов с пристрастием к ночному употреблению пищи применяется как препарат, усиливающий эффект от изменения стиля жизни (малокалорийная диета и физические упражнения) и назначается пациентам без сопутствующих заболеваний — при ИМТ не менее 30 кг/м^2 и пациентам с ИМТ не менее 27 кг/м^2 с сопутствующими заболеваниями. Основное преимущественное показание: ожирение с выраженной склонностью к ночным приемам пищи.

Побочные эффекты препарата: головокружения, головная боль, астения, бессонница, кошмарные сновидения, повышенная нервная возбудимость, повышение АД, парестезии, тремор, гипертонус мышц, тошнота, гиперемия кожи, эректильная дисфункция, меноррагии, нарушения мочеиспускания, мидриаз, нарушения зрения и аккомодации, синдром отмены.

Дозы для лечения ожирения не определены, они индивидуальны и могут составлять 75—150 мг в сутки, повышение дозы производится постепенно.

Лечение ожирения препаратом лисдексамфетамин

Лисдексамфетамин (вивансе, элванс) — психостимулятор, применяемый при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у взрослых и детей.

В январе 2015 г. FDA одобрила применение Vyvanse (лисдексамфетамина димезилат) для лечения психогенного переедания у взрослых («обжорство во время выраженного стресса»).

Лисдексамфетамин в США отпускается строго по рецепту и подлежит контролю согласно Controlled Substances Act, где он входит в список II (препараты и субстанции с высоким потенциалом злоупотреблений, имеющие в США в настоящее время применение с серьезными ограничениями; злоупотребление препаратами из данного списка может привести к тяжелой психологической или физической зависимости).

В России препарат не зарегистрирован.

Лисдексамфетамин (вивансе, эванс) выпускается в капсулах по 30, 50, 70 мг. Препарат применяется для лечения психогенного переедания. Эффективная доза 50—70 мг в сутки. Возможные побочные эффекты: головная боль, бессонница, боли в животе, раздражительность.

Препараты, запрещенные для лечения ожирения

Римонабант (зимулти) — антагонист каннабиоидных рецепторов, уменьшает активность центра голода, способствует быстрому насыщению и уменьшению количества потребляемой пищи.

В программе RIO, включавшей 4 двойных слепых плацебоконтролируемых исследования с участием > 6 тыс. пациентов с избыточной массой тела или ожирением, доказано, что прием римонабанта в течение 1—2 лет приводил к уменьшению массы тела и окружности талии и положительно влиял на кардиометаболические факторы риска (содержание ТГ, ХС ЛПВП, С-реактивного белка, АД, инсулинорезистентность).

Однако в последующем было установлено, что римонабант повышает риск психических расстройств, включая тревогу, депрессию и нередкие суицидальные попытки. Препарат запрещен в США и ЕС, России.

Фенфлурамин (минифаж) и *дексфенфлурамин* (изолипан) — повышают концентрацию серотонина в головном мозге, ингибируя его обратный захват, уменьшают чувство голода и аппетит, способствуют быстрейшему насыщению и уменьшению количества потребляемой пищи.

Значимое уменьшение массы тела в течение 1 года с наибольшим эффектом в первые 6 месяцев обусловлено снижением ежедневного получения калоража и энергии на 10—15%.

В 1997 г. оба эти препарата были отозваны с рынка лекарственных средств в связи с развитием патологии клапанов сердца и легочной гипертензии.

Мазиндол (теренак) — нарушающий обратный нейрональный захват НА и дофамина в адренергических синапсах, в том числе в гипоталамусе, облегчает адренергическую передачу, повышает активность центра насыщения и снижает активность центра аппетита в гипоталамусе, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике. Побочные эффекты: головная боль, бессонница, повышение АД, тошнота, задержка мочеиспускания. В настоящее время мазиндол не применяется.

Хирургическое лечение ожирения

Показания к хирургическому лечению ожирения (бариатрическая хирургия) (Ю. И. Седлецкий, 2007):

- Ожирение III ст. (морбидное ожирение) при ИМТ > 40 кг/м² при его прогрессировании, несмотря на многократные попытки консервативного лечения. Морбидное ожирение всегда сопровождают осложнения или сопутствующие заболевания.
- Ожирение II ст. (ИМТ 35—40 кг/м²) при наличии сопутствующих заболеваний или осложнений, резко ухудшающих прогноз.
- Атерогенная дислипидемия, не корригируемая консервативными методами.
- Неэффективность консервативного лечения в течение 5 лет, подтверждаемая меицинскими документами.
- Семейные и социальные проблемы, включая невозможность соблюдать элементарные правила гигиены.

Методики бариатрической хирургии

Бариатрия — раздел медицины, занимающийся хирургическим лечением ожирения.

В настоящее время в мире применяется несколько стандартных бариатрических операций:

- лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка,
- рукавная гастропластика,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- желудочное шунтирование,
- билиопанкреатическое шунтирование,
- баллонирование желудка.

При бандажировании на верхнюю часть желудка накладывается силиконовое кольцо. Бандажирование желудка — наиболее безопасное и атравматичное оперативное вмешательство для пациента среди бариатрических операций. Кольцо придает желудку форму песочных часов. Съеденная пища сразу заполняет малый желудок (верхнюю часть желудка) и быстро вызывает чувство насыщения. Пациент съедает небольшое количество пищи, следовательно, количество потребляемых калорий резко уменьшается, вес снижается. После операции врач может регулировать ширину отверстия для прохождения пищи. Операция может быть обратимой. Удаление бандажа (силиконового кольца) осуществляется лапароскопически. Бандажирование желудка позволяет добиваться снижения массы тела даже на 50–60% от избыточной.

При операции **рукавная гастропластика** (рукавная резекция) большая часть желудка удаляется (он уменьшается до 15% от первоначального размера). Из оставшейся части формируется тонкая трубка (рукав), напоминающая по форме банан. Оставшаяся часть желудка вмещает совсем мало пищи, кроме того, тонкий рукав служит препятствием для свободного прохождения пищи в кишечник. Операция выполняется лапароскопически и не является обратимой.

При **желудочном шунтировании** желудок прошивается титановыми скрепками, тем самым он разделяется на два отдела: маленький, объемом 50 мл, и большой (остальной желудок). К маленькому желудку подшивается тонкая кишка коротким путем. Пациент после этой операции может съесть совсем мало, более того, значительная часть съеденной пищи проходит по короткому пути, тем самым снижается всасывание питательных веществ. Эта операция дает 80% снижение избыточной массы тела.

При **билиопанкреатическом шунтировании** желудок прошивается скрепками и к полученному малому желудку подшивается тонкая кишка. Отличия от желудочного шунтирования заключаются в том, что объем малого желудка составляет не 50, а 200 мл и тонкая кишка подшивается по совсем короткому пути, для всасывания жиров остается всего около 50 см тонкой кишки. Ведущим механизмом снижения веса является очень резкое снижение всасывания питательных веществ. Операция дает 90% снижение избыточной массы тела. Нередко одновременно выполняется холецистэктомия для профилактики желчнокаменной болезни.

Противопоказания к вышеизложенным бариатрическим операциям:

- Обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.
- Беременность и кормление грудью.
- Онкологические заболевания.
- Психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы (в том числе хронические), злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными), некоторые виды расстройств личности (психопатии).
- Тяжелые соматические заболевания, резко повышающие риск операции (СН III-IVФК, цирроз печени, печеночная, почечная недостаточность и др.).
- Отсутствие какого-либо консервативного лечения до операции, невозможность или неспособность пациента находиться под длительным наблюдением специалистов, пребывание в тяжелом депрессивном состоянии, склонность к суициду, серьезные нарушения питания (булимический тип), документированные противопоказания к общей анестезии, недавно перенесенные онкологические заболевания, возраст младше 18 и старше 60–65 лет.

Возможные нежелательные эффекты бариатрической хирургии

Отрицательное влияние на обмен микроэлементов и витаминов: возможно развитие железо- и B_{12}-дефицитной анемии; может развиться дефицит витамина D и кальция с последующим вторичным гиперпаратиреозом, который сопровождается снижением минеральной плотности костей и развитием остеопороза. В ряде случаев наблюдается дефицит витаминов группы В, микроэлементов (меди, цинка) с развитием нейропатий; дефицит витамина А приводит к нарушению зрения, дефицит витамина К способствует появлению коагулопатии. Дефицит витаминов, селена способствует выпадению волос, поражениям кожи. После операции целесообразно применение поливитамин-минеральных комплексов.

Нарушение всасывания лекарственных препаратов, что важно в связи с наличием ряда сопутствующих заболеваний, требующих медикаментозной терапии.

Неуемное пищевое поведение с потреблением больших количеств пищи, в том числе и ночью, развитие депрессии. Отдельные исследования показывают увеличение летальности среди прооперированных пациентов, что связано с несчастными случаями и суицидом.

Сепсис и венозная тромбоэмболия, нарушение целостности гастроеюноанастомоза — наиболее опасные осложнения раннего послеоперационного периода. При этом частота развития венозной тромбоэмболии составляет от 0,4 до 3,1%, а частота развития несостоятельности гастроеюноанастомоза — от 0,5 до 3%. Самыми частыми первыми симптомами несостоятельности анастомоза является усиленное сердцебиение и респираторные нарушения.

Кровотечение, инфицирование раны, обструкция тонкого кишечника и формирование грыжи — другие ранние послеоперационные осложнения.

Поздние осложнения хирургического лечения включают демпинг-синдром, тошноту и рвоту (особенно после вертикальной ленточной гастропластики), гастрит, изъязвление и эрозирование слизистой оболочки желудка (особенно после лапароскопического наложения регулируемого желудочного бандажа), спаечный процесс, желчный рефлюкс, ЖКБ, диарею, эрозию стенки желудка в области бандажа, его соскальзывание и расширение сформированного малого желудочка.

Баллонирование желудка

Установка внутрижелудочного баллона применяется в качестве временной меры для снижения веса у пациентов с ИМТ от 35 до 38 кг/м².

Баллон устанавливается под гастроскопическим контролем сроком на 6 мес. и представляет собой гладкий шар, сделанный из высококачественной силиконовой резины. Он имеет рентгеноконтрастный клапан, через который заполняется физиологическим раствором. Жидкость вводится однократно, в момент установки; как правило, стандартный объем 500–700 мл. Вместе с жидкостью вводится метиленовый синий (он нужен для своевременного распознавания спадения баллона).

После установки внутрижелудочного баллона возможны следующие осложнения:

- тошнота и рвота (30–40%) возникают в первые сутки после процедуры. Неприятные ощущения в желудке могут оставаться еще 3–4 дня, затем пациент адаптируется к инородному телу и перестает что-либо ощущать. Однако если пациент съест сразу много пищи или употребит жидкость вместе с пищей, тошнота и рвота могут появиться вновь;
- развитие эрозий и изъязвлений желудка (1%). Для профилактики этого осложнения все время, пока баллон находится в желудке, рекомендуется принимать омепразол 20 мг/сут;
- самостоятельное спадение баллона (2%). В этом случае баллон обычно выходит с каловыми массами. Однако известны случаи развития обструктивной кишечной непроходимости.

Через несколько часов после установки баллона пациент может уехать домой, хотя лучше остаться в клинике до утра. Могут быть сильная тошнота, многократная рвота.

Первые 3 суток пациент получает следующее лечение:

- при наличии многократной рвоты в/в капельно назначается 1,5 литра раствора Рингера или физиологического раствора;
- при наличии рвоты вводится церукал (метоклопрамид) по 2 мл (по 10 мг) 2 раза в сутки в/м. Если рвоты нет, церукал назначается в таблетках по 10 мг три раза в день;
- в качестве противорвотного препарата можно применить торекан (тиэтилперазин) в капсулах по 6,5 мг три раза в сутки. При наличии выраженной рвоты препарат можно ввести в прямую кишку в виде свечей.

Ежедневно в течение всего времени нахождения баллона в желудке (то есть 6 месяцев) пациент должен получать омепразол по 20 мг в сутки (по 1 таблетке на ночь).

Неприятные ощущения в желудке могут оставаться еще 3–4 дня, затем организм адаптируется к инородному телу в желудке, и человек перестает что-либо ощущать.

Питание при установленном баллоне в принципе может быть обычным, однако лучше по-прежнему гипокалорийным.

Противопоказания к баллонированию желудка:

- перенесенные ранее операции на брюшной полости;
- наличие воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая эзофагит, язву желудка или 12-перстной кишки, болезнь Крона;
- злокачественные опухоли желудка;
- наличие потенциальных источников кровотечения в желудочно-кишечном тракте (варикозное расширение вен пищевода и желудка, врожденные и приобретенные телеангиэктазии, другие врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта, например, атрезии и стенозы);
- большие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- стриктуры и дивертикулы глотки и пищевода;
- наличие психических расстройств, алкоголизма, наркомании;
- низкая дисциплина пациента и несоблюдение диетического режима, нежелание приходить на контрольные медицинские осмотры 2 раза в месяц;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- постоянный прием аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов;
- беременность и период лактации;
- наличие инфекционных заболеваний кишечника.

Возможные осложнения при баллонировании желудка

Чаще всего отмечается непереносимость баллона (у 5–7% пациентов). Она проявляется тошнотой, рвотой, болями в области желудка, ощущением переполненности эпигастрия. Если пациент не может выдержать это состояние, несмотря на лечение (церукал, спазмолитики — но-шпа, баралгин), то следует извлечь баллон раньше 6 месяцев.

В редких случаях (менее 1%) возможно развитие эрозий и изъязвлений желудка (обычно если пациент не принимает омепразол).

Приблизительно у 2% пациентов бывает самостоятельное спадение (сдутие) баллона. Это распознается по появлению синеватого или зеленоватого оттенка мочи в связи с попаданием в нее всосавшейся в желудке и кишечнике вышедшей из баллона метиленовой сини. В этом случае сдувшийся баллон выходит через кишечник с каловыми массами. В редких случаях пустой баллон вызывает развитие непроходимости кишечника, что может потребовать экстренной операции.

Операция баллонирования желудка может оказаться недостаточно эффективной (отсутствие или недостаточное снижение веса), если пациент не ограничивает себя в еде.

Физиотерапия ожирения

Физические методы применяют в комплексной терапии пациентов с ожирением вместе с гипокалорийной диетой, режимом физической активности, изменением пищевого поведения. Различают физиотерапевтические методы центрального (общего) и местного воздействия.

Физиотерапевтические методы центрального воздействия направлены на коррекцию центральных механизмов регуляции жирового обмена, повышение термогенеза и моторной функции кишечника.

Физиотерапевтические методы местного воздействия направлены непосредственно на гипертрофированную жировую ткань, эти методы активируют обмен адипоцитов и энзимные липолитические процессы в ней, корригируют адипостат в жировой ткани и повышают в ней микроциркуляцию.

Специалисты-физиотерапевты предлагают следующие методы физиотерапии при ожирении:

- энзимостимулирующие методы — кислородные ванны, озоновые ванны; оксигенобаротерапия;
- гормонокорригирующие методы — транскраниальная электроанальгезия, трансцеребральная УВЧ-терапия, углекислые ванны, радоновые ванны;
- усиливающие контрактильный термогенез — электромиостимуляция (в том числе мышц брюшного пресса), контрастные и воздушные ванны, морские купания, шотландский душ, вакуумградиентный массаж, бани, влажные укутывания;
- колонокинетические методы: колоногидротерапия, клизмы, прием минеральных вод;
- липокорригирующие методы — вибровакуумтерапия, сегментарная баротерапия;
- вазоактивные методы: душ Шарко, циркулярный душ, шотландский душ.

115 Лечение метаболического синдрома

Метаболический синдром—комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений (прежде всего абдоминальное ожирение и увеличение количества висцерального жира), в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, и который является фактором риска развития АГ, дислипидемии, ИБС, СД 2 типа, подагры, склерокистоза яичников и других заболеваний.

Основоположником учения о метаболическом синдроме является G. M. Reaven, который в 1988 г. установил, что комплекс таких признаков, как артериальная гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, снижение содержания в крови липопротеинов высокой плотности имеют общую патогенетическую основу — резистентность тканей к инсулину, и предложил называть этот симптомокомплекс термином «синдром X».

Большое значение имели исследования Kaplan, который в 1989 г. установил, что важнейшим фактором, определяющим развитие инсулинорезистентности, является абдоминальное (висцеральное) ожирение, и образно назвал сочетание абдоминального ожирения, сахарного диабета типа 2, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии «смертельным квартетом», тем самым подчеркнув, что этот симптомокомплекс резко повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако наибольшее распространение получил термин «метаболический синдром», который был предложен M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г., определение синдрома приведено выше.

В 2009 г. Международная федерация диабета, Национальный Институт сердца, легких и крови США, Американская Ассоциация Сердца, Всемирная Федерация сердца, Международное общество по атеросклерозу и Международная Ассоциация по изучению ожирения приняли согласованное заявление по метаболическому синдрому (Alberti K. G. M. M., Eckel R. H., Grundy S. M. и соавт., 2009).

Согласно этому документу, метаболический синдром — это комплекс (кластер) взаимосвязанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Эти факторы: дисгликемия, повышенное артериальное давление, высокий уровень триглицеридов в крови, сниженная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и центральное (абдоминальное) ожирение. Связующим звеном этих факторов является инсулинорезистентность.

В согласованном международном документе 2009 г. подчеркивается, что метаболический синдром является распространенным и частота его увеличивается во всем мире, главным образом, в связи с ростом распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. Метаболический синдром является актуальной проблемой как здравоохранения вообще, так и клинической медицины в частности.

В 2010 г. ВОЗ опубликовала экспертное заключение, в котором подчеркивается, что концепция МС является одной из наиболее острых и актуальных проблем современной медицины.

Согласно данным различных исследователей, распространенность метаболического синдрома составляет 10—30%. В возрастных группах 20—49 лет метаболический синдром чаще наблюдается у мужчин, в возрасте 50—69 лет его распространенность среди мужчин и женщин сравнивается. У женщин частота метаболического синдрома возрастает в менопаузальном периоде. Максимальной частоты распространенность метаболического синдрома достигает среди пожилых.

В настоящее время отмечается рост метаболического синдрома среди подростков. По прогнозам эспертов ВОЗ в ближайшие 20 лет количество пациентов с метаболическим синдромом увеличится в мире на 50%. В связи с увеличивающейся распространенностью метаболического синдрома эксперты ВОЗ сделали впечатляющее заявление: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитие страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран». Высокая распространенность метаболического синдрома обусловлена в первую очередь нарастающим во всем мире количеством людей, страдающих ожирением.

Социальная значимость метаболического синдрома очень велика и обусловлена в первую очередь тем, что основной мишенью, на которую воздействуют все компоненты метаболического синдрома, является сердечно-сосудистая система, и это обусловливает высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца), инсульта, и общей и сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, метаболический синдром резко увеличивает вероятность развития сахарного диабета типа 2. Чем больше компонентов метаболического синдрома имеется у пациента, тем выше кардиоваскулярные риски и возможность развития сахарного диабета типа 2.

Как было указано выше, при метаболическом синдроме увеличивается также риск развития подагры и синдрома склерокистозных яичников.

Согласно исследованиям, выполненным Е. Н. Чернышевой (2014), у пациентов с МС ускорен темп старения: биологический возраст опережает календарный в среднем на 6 лет.; переедание и гиподинамия нивелируют генетические факторы долголетия. Метаболический синдром уменьшает продолжительность жизни.

Причины и патогенез метаболического синдрома

В основе развития метаболического синдрома и всех его последствий, в первую очередь СД типа 2, лежит инсулинорезистентность и обусловленная ею компенсаторная гиперинсулинемия.

Инсулинорезистентность — это снижение реакции инсулинчувствительных тканей (жировой ткани, печени, скелетной мускулатуры) на инсулин, нарушение инсулинопосредованной утилизации в них глюкозы и снижение способности инсулина подавлять синтез и выделение глюкозы печенью.

Эффекты инсулина в норме и при инсулинорезистенности показаны на рис. 115.1.

Современная концепция метаболического синдрома представлена на рис. 115.2.

Инсулинорезистентность и механизмы ее развития

Роль генетических факторов

Формирование метаболического синдрома и инсулинорезистентности в определенной мере генетически обусловлено, вместе с тем следует отметить, что реализация генетической предрасположенности обычно происходит на фоне действия факторов внешней среды (избыточного калорийного питания и гиподинамии).

Генетические аспекты метаболического синдрома широко обсуждаются, признаются, но не являются окончательно изученными. Поиск генов-кандидатов инсулинорезистентности продолжается. Генами-кандидатами называются гены, которые соответственно своей биологической активности могут оказывать заметное влияние на ведущие патогенетические механизмы патологического процесса.

В настоящее время основными генами, изменение активности которых участвует в развитии инсулинорезистентности, признаются следующие: ген инсулинового рецептора (локализован на хромосоме 19 q 13.3); гены активности белка субстрата инсу-



Рис. 115.1. Эффекты инсулина в норме и при инсулинорезистентности.
Примечание: ↓ – снижение; ↑ – увеличение.

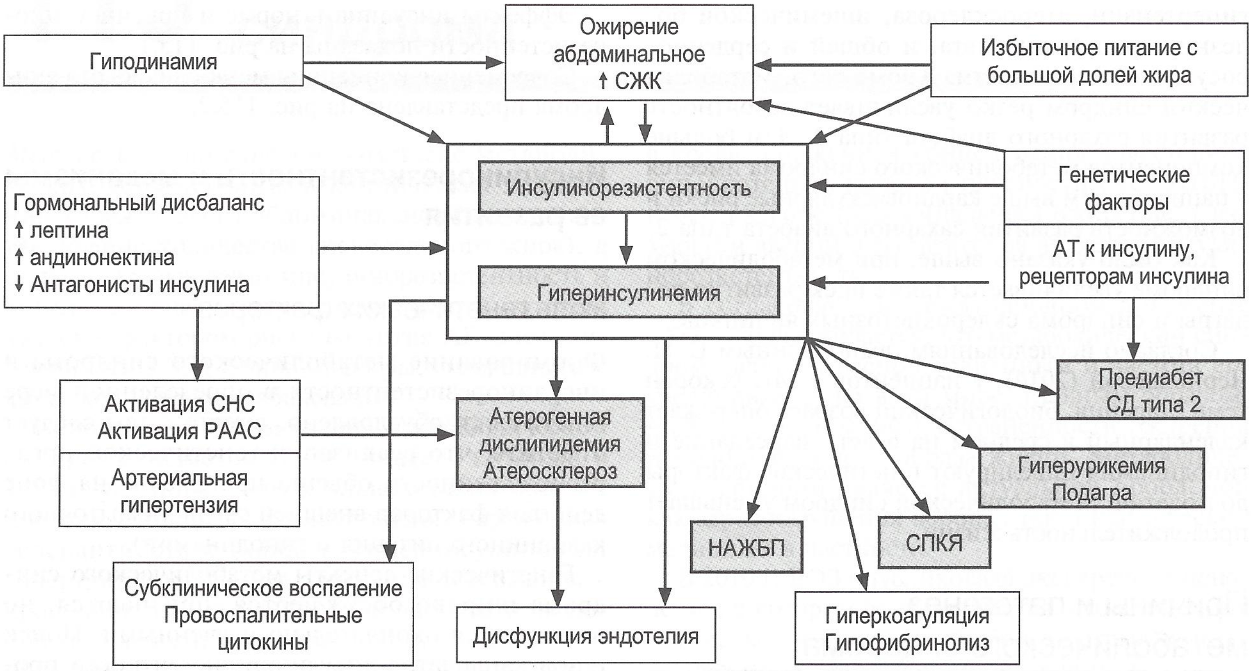


Рис. 115.2. Современная концепция метаболического синдрома.
Примечания: СЖК – свободные жирные кислоты, АТ – антитела, СНС – симпатическая нервная система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СПКЯ – синдром поликистозных яичников, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

линового рецептора (ИРС-1 и ИРС-2); ген фактора некроза опухоли -α; ген ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом; ген ангиотензинпревращающего фермента и другие.

Важнейшим следствием метаболического синдрома является сахарный диабет 2 типа. В его развитии, наряду с вышеуказанными генами, большую роль играют ген синтеза инсулина (хромосома 11p 15.4); ген рецептора глюкагоноподобного полипептида (хромосома 6p 21); гены белков-транспортеров глюкозы в ткани; гены предрасположенности к сахарному диабету 2 типа у молодых (MODY – maturity onset type diabetes of the young) и другие.

Избыточное питание

Важнейшим этиологическим фактором внешней среды в развитии метаболического синдрома и последующего сахарного диабета 2 типа является избыточное употребление пищи, особенно жирной. Жирная пища имеет лучшие вкусовые качества по сравнению с белковыми и углеводистыми продуктами и поэтому пациенты с удовольствием ее употребляют, причем в большом количестве. Жиры являются более калорийным продуктом, чем белки и углеводы. 1 грамм жира имеет энергетическую ценность 9 ккал, а 1 грамм углеводов и 1 грамм белков – по 4 ккал. Количество потребляемого с пищей жира при метаболическом синдроме превышает возможности его окисления, что, естественно, способствует развитию ожирения. Кроме того, поступающие с жирной пищей насыщенные жиры в конечном итоге способствуют развитию инсулинорезистентности.

Способствует увеличению массы тела также увеличенное употребление продуктов, содержащих большое количество углеводов, в том числе легковсасывающихся (сахар, конфеты, мед, варенье, торты, пирожное, булочки, сладкое, сдобное печенье, другие кондитерские изделия, рисовая и манная каши, сладкие напитки и др.).

Низкая физическая активность

Гиподинамия, как и чрезмерное потребление пищи, является важнейшим фактором внешней среды, способствующим развитию ожирения, метаболического синдрома. При низкой физической активности энергетические траты невелики. Катаболизм жировой ткани замедлен, накапливается большое количество триглицеридов и свободных

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

жирных кислот, блокирующих действие инсулина в тканях, снижающих транслокацию транспортеров глюкозы в мышцах и способствующих развитию инсулинорезистентности.

Циркуляция в крови большого количества антагонистов инсулина

Существует большая группа веществ гормональной и негормональной природы, являющихся антагонистами инсулина, блокирующими его действие и способствующими развитию инсулинорезистентности.

У больных метаболическим синдромом, особенно при развитии сахарного диабета 2 типа, определяется увеличение содержания в крови глюкагона, катехоламинов, соматотропина, кортизола, пролактина. Эти гормоны противодействуют биологическим эффектам инсулина.

Кроме того, высокие уровни триглицеридов и свободных жирных кислот также являются антагонистами инсулина.

У некоторых больных с метаболическим синдромом определенную роль в развитии инсулинорезистентности играет появление антител к рецепторам инсулина. Обычно при этом у пациентов имеется черный акантоз (acantosis nigricanc) – изменения кожи в области задней поверхности шеи, подмышечных впадинах, под молочными железами, характеризующиеся пепельно-серой или коричневой окраской, подчеркнутостью рисунка кожи, ее складчатости и бахромчатыми разрастаниями, иногда появлением папиллом.

Большое количество антагонистов инсулина продуцируется также в жировой ткани.

Роль висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности

При метаболическом синдроме обычно развивается абдоминальный тип ожирения. Известно, что избыточное отложение жира в подкожной клетчатке в области живота сопровождается значительным увеличением количества жира в брюшной полости (висцеральное ожирение).

Роль висцерального ожирения в патогенезе инсулинорезистентности представлена на рис. 115.3.

Жировая ткань вырабатывает биологически активные вещества с эндокринной функцией (адипокины), ряд ферментов и цитокинов.

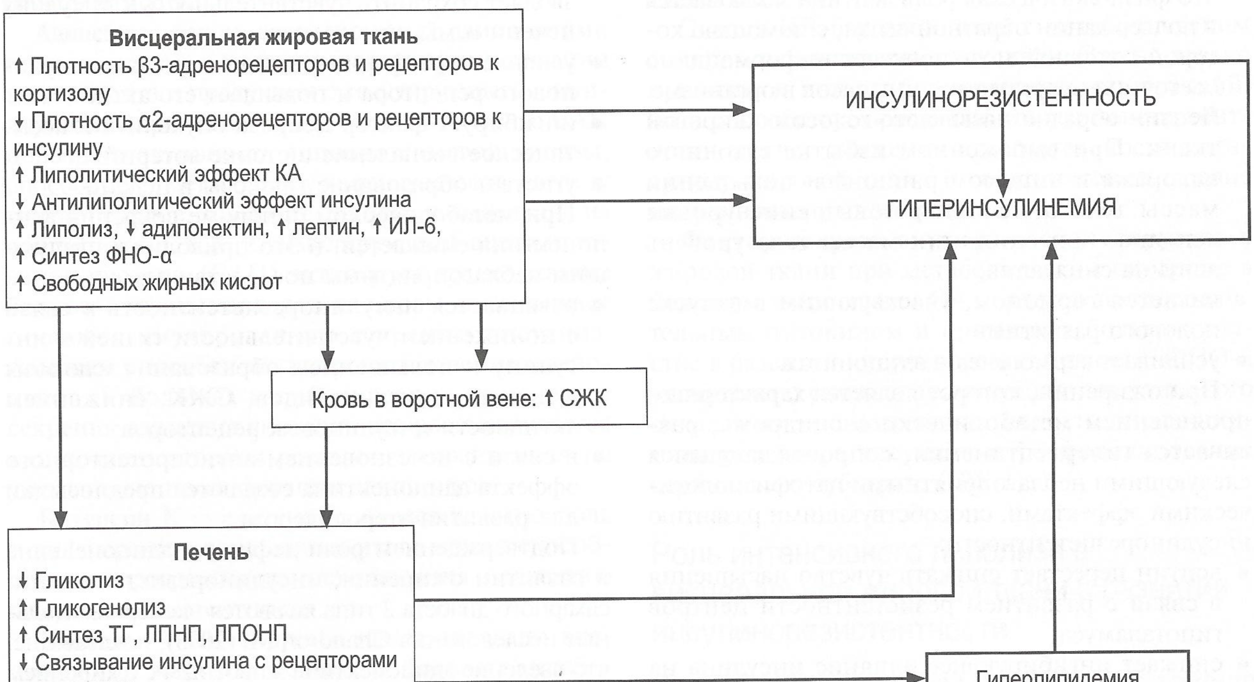


Рис. 115.3. Роль висцерального ожирения в развитии инсулинорезистентности.
Примечания: ↓ – снижение, ↑ – увеличение, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, СЖК – свободные жирные кислоты, ТГ – триглицериды, ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

Наибольшее значение в развитии инсулинорезистентности имеет нарушение секреции гормонов лептина и адипонектина.

Лептин — гормон, продуцируемый висцеральной жировой тканью, секреция лептина контролируется ob-геном. Рецепторы к лептину находятся в ядрах гипоталамуса, в эндотелии капилляров и сосудистых сплетениях головного мозга, в легких, почках, печени, в β-клетках поджелудочной железы, яичниках, в стволовых клетках гемопоэза, скелетных мышцах. Лептин проникает в спинномозговую жидкость.

В норме лептин выполняет следующие функции:

- по механизму обратной связи ингибирует синтез в гипоталамусе нейропетида Y, стимулирующего аппетит; таким образом, в норме аппетит лептином тормозится;
- в ответ на увеличение концентрации инсулина увеличивается продукция лептина, который по принципу обратной связи тормозит дальнейшую продукцию инсулина и выброс его в кровь;
- прием пищи сопровождается повышением продукции лептина, а при голодании секреция лептина жировой тканью снижается. На основании такой закономерности принято считать, что физиологическая роль лептина заключается в поддержании обратной связи, с помощью которой головной мозг получает информацию о состоянии энергетических запасов в организме. Лептин образно называют «голосом» жировой ткани. При выраженном избытке суточного калоража в пищевом рационе и повышении массы тела отмечается повышение уровня лептина, при снижении массы тела уровень лептина снижается;
- является гормоном, участвующим в запуске полового развития;
- усиливает термогенез в адипоцитах.

При ожирении, которое является характерным проявлением метаболического синдрома, развивается гиперлептинемия, сопровождающаяся следующими неблагоприятными патофизиологическими эффектами, способствующими развитию инсулинорезистентности:

- лептин перестает снижать чувство насыщения в связи с развитием резистентности центров гипоталамуса;
- снижает ингибирующее влияние инсулина на глюконеогенез и гликогенолиз в печени;
- ингибирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора и его активность;
- уменьшает стимулируемый инсулином транспорт глюкозы в клетки.

Адипонектин — один из важнейших гормонов жировой ткани, играет значительную роль в развитии метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Продукция адипонектина контролируется геном apM1 (хромосома 3q27). В но́рме адипонектин осуществляет следующие биологические эффекты:

- предупреждает атеросклеротическое повреждение артерий (угнетает опосредованную фактором некроза опухоли-α экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия, тормозит адгезию моноцитов к эндотелию, ингибирует развитие атеросклеротической бляшки); указанные эффекты позволяют считать адипонектин ангиопротектором, предупреждающим развитие атеросклероза;
- тормозит агрегацию тромбоцитов;
- повышает чувствительность тканей к инсулину;
- в печени адипонектин увеличивает окисление СЖК и умешьшает поступление из печени в кровь СЖК (напомним, что большое количество СЖК в крови способствует развитию инсулинорезистентности);
- увеличивает окисление СЖК в мышцах;
- тормозит образование триглицеридов, что позволяет сохранить чувствительность к инсулину печени и мышц;
- усиливает фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора и повышает его активность;
- ингибирует фактор некроза опухоли-α и асептическое воспаление в стенке артерий;
- угнетает образование глюкозы в печени.

При метаболическом синдроме секреция адипонектина снижается, и это приводит к следующим неблагоприятным последствиям:

- развивается инсулинорезистентность в связи с понижением чувствительности тканей к инсулину и повышением образования глюкозы в печени, триглицеридов, СЖК, снижением активности инсулиновых рецепторов;
- в связи с исчезновением ангиопротекторного эффекта адипонектина создаются предпосылки для развития атеросклероза.

Подтверждением роли дефицита адипонектина в развитии ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа являются экспериментальные исследования Chandron M. (2003), показавшие, что введение адипонектина животным с ожирением и инсулинорезистентностью приводило к снижению веса, повышению чувствительности к инсулину и увеличению толерантности к глюкозе.

Резистин — адипокин, секретируемый преимущественно преадипоцитами. У больных метаболиче-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ским синдромом и ожирением продукция резистина увеличивается, что ведет к увеличению экспрессии многих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некроза опухоли-α), которые участвуют в формировании инсулинорезистентности.

Висфатин – адипокин, обладающий инсулиномиметическими свойствами. Он активирует функционирование инсулинового рецептора, способствует утилизации глюкозы адипоцитами и миоцитами, ингибирует глюконеогенез в печени. У больных метаболическим синдромом с избыточным количеством висцерального жира концентрация висфатина в крови повышена, что расценивается как компенсаторная реакция, направленная на преодоление инсулинорезистентности и поддержание нормогликемии.

Апелин – в норме синтезируется адипоцитами в небольших количествах, но по мере увеличения объема висцеральной жировой ткани содержание апелина в плазме крови возрастает. В норме апелин угнетает избыточную секрецию инсулина и способствует повышению чувствительности к инсулину гепатоцитов и мышечной ткани. Возможно, увеличение секреции адипоцитами апелина при метаболическом синдроме является компенсаторной реакцией в ответ на инсулинорезистентность.

Адипсин – белок, секретируемый адипоцитами и участвующий в альтернативном пути активации комплемента и продукции стимулирующего ацетилирование протеина (САП). Установлено, что САП повышает активность липопротеиновой липазы, способствует метаболизму жирных кислот, синтезу триглицеридов, тормозит липолиз и выделение из адипоцитов СЖК. Стимулирующий ацетилирование протеин (САП) активирует транслокацию белков – транспортеров глюкозы и усиливает глюкозостимулированную секрецию инсулина. Адипсин способен активировать деление адипоцитов. У больных метаболическим синдромом секреция адипсина снижена, это рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение пролиферации адипоцитов.

Катепсин К – адипокин, играет важную роль в дифференцировке адипоцитов, может способствовать прогрессированию ожирения и развитию инсулинорезистентности.

Васпин – синтезируется исключительно висцеральной жировой тканью. У больных метаболическим синдромом его продукция возрастает, что рассматривается как компенсаторная реакция, потому что васпин значительно повышает чувствительность к инсулину, снижает уровень лептина в крови, экспрессию фактора некроза опухоли-α и резистина.

Жировая ткань и ренинангиотензиновая система. Адипоциты способны синтезировать компоненты ренинангиотензиновой системы: ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I (он превращается в ангиотензин II под влиянием ангиотензинпревращающего фермента – АПФ, который тоже синтезируется в адипоцитах).

Ренинангиотензиновая система жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом гиперфункционирует и принимает участия в развитии артериальной гипертензии. Кроме того, ангиотензин II стимулирует липогенез, угнетает липолиз, активирует глюконеогенез, гликогенолиз, способствует формированию инсулинорезистентности. Под влиянием ангиотензина II увеличивается также секреция адипоцитами лептина. Как было указано ранее, гиперлептинемия также способствует развитию инсулинорезистентности.

Интерлейкин-6 – провоспалительный цитокин, который синтезируется не только макрофагами, моноцитами, фибробластами, но и адипоцитами. Принято считать, что 30% циркулирующего в крови ИЛ-6 вырабатывается адипоцитами. В висцеральной жировой ткани интерлейкина 6 вырабатывается больше, чем в подкожной жировой клетчатке.

Синтез ИЛ-6 у пациентов с метаболическим синдромом значительно увеличен. Это не только приводит к индукции воспалительных реакций, но и способствует развитию инсулинорезистентности за счет снижения чувствительности к инсулину жировой ткани и гепатоцитов на уровне инсулиновых рецепторов.

Фактор некроза опухоли-α синтезируется в жировой ткани при метаболическом синдроме в большом количестве. Он является провоспалительным цитокином и принимает большое участие в развитии инсулинорезистентности. ФНО-α значительно снижает трансдукцию инсулинового сигнала из-за снижения активности тирозинкиназы рецептора инсулина и фосфорилирования серина в его субстрате (IRS-1).

Роль интенсивного липолиза в висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности

Висцеральная жировая ткань имеет хорошо развитую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Для висцеральных адипоцитов чрезвычайно характерна высокая плотность β3-адренорецепторов, кортикостероидных и адрогенных рецепторов и низкая

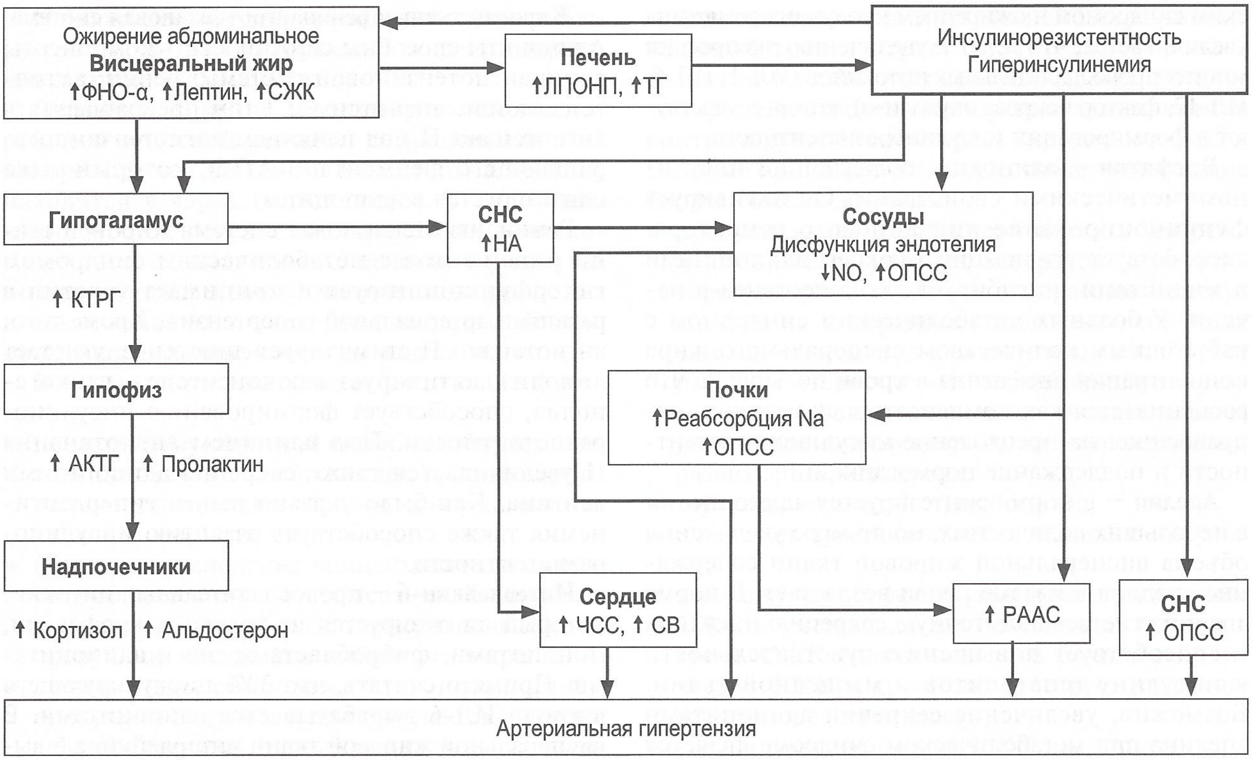


Рис. 115.4. Патогенез артериальной гипертензии при метаболическом синдроме.
Примечания: СНС – симпатическая нервная система, НА – норадреналин, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, АКТГ – адренокортикотропный гормон, КТРГ – кортикотропин-рилизинггормон, NO – азота оксид, ЧСС – частота сокращений сердца, СВ – сердечный выброс, ↑ – увеличение, ↓ – снижение.

плотность β_2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Указанные особенности висцеральной жировой ткани обусловливают ее высокую чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и относительно низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина.

В итоге при метаболическом синдроме, сопровождающемся увеличением висцеральной жировой ткани, наблюдается интенсификация липолиза в висцеральных адипоцитах, что приводит к поступлению в портальную систему и далее в системный кровоток большого количества свободных жирных кислот (СЖК).

Избыток СЖК включает в свою очередь следующие механизмы, способствующие развитию инсулинорезистентности:

- ингибирование процессов фосфорилирования и транспорта глюкозы в миоциты и снижение метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре;
- ингибирование связывания инсулина гепатоцитами и снижение чувствительности гепатоцитов к инсулину с последующим уменьшением синтеза гликогена в печени и усилением гликогенолиза и глюконеогенеза;
- ингибирование связывания инсулина с его рецепторами.

Инсулинорезистентность и артериальная гипертензия

Патогенез АГ при метаболическом синдроме представлен на рис. 115.4.

В настоящее время установлено, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия играют ведущую роль в развитии АГ при метаболическом синдроме и включают следующие механизмы формирования АГ:

- активация симпатоадреналовой системы; увеличение сердечного выброса, спазм артерии, рост периферического сопротивления;
- снижение почечного кровотока и активация РААС, повышенное образование ангиотензина II усиливает секрецию норадреналина в симпатических нервных окончаниях и реактивность адренорецепторов; высокий уровень ангиотензина стимулирует секрецию альдостерона с по-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

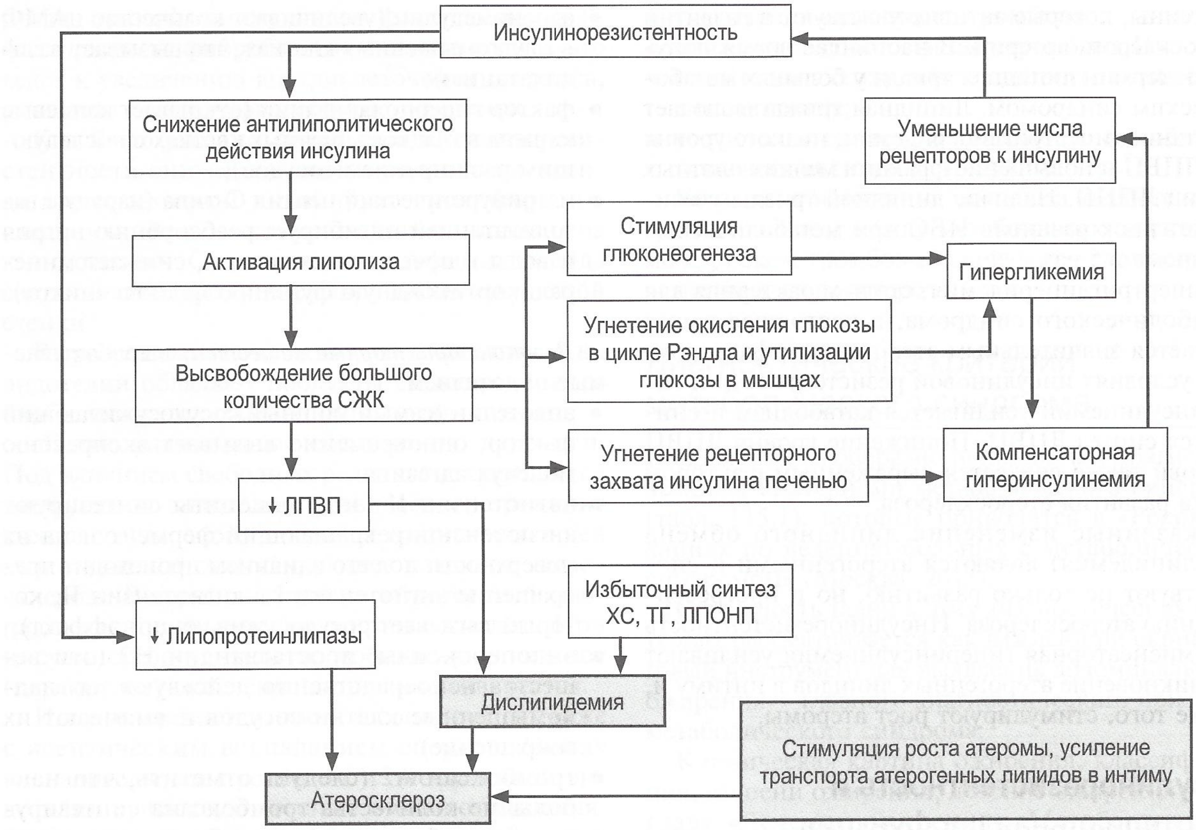


Рис. 115.5. Механизмы развития атеросклероза при инсулинорезистентности.

следующим увеличением реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и дальнейшим повышением АД;

- увеличение содержания натрия и кальция в стенках артерий и артериол, что повышает чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к прессорным эффектам катехоламинов, ангиотензина II, вызывает спазм резистивных сосудов и повышение АД;
- повышение пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, избыточный синтез коллагена под влиянием гиперинсулинемии и рост периферического сопротивления;
- экспрессия гена ангиотензина II под влиянием избытка фактора некроза опухоли-α в условиях инсулинорезистентности.

Инсулинорезистентность, дислипидемия и атеросклероз

Метаболический синдром, особенно при развитии сахарного диабета 2 типа, является мощным фактором риска развития атеросклероза. Основные механизмы развития атеросклероза при инсулинорезистентности представлены на рис. 115.5.

Для метаболического синдрома чрезвычайно характерна атерогенная дислипидемия: повышение уровня триглицеридов, ХСЛПНП, общего холестерина и снижение уровня ХСЛПВП, стойкое увеличение синтеза Апо-В и снижение его деградации. В условиях инсулинорезистентности снижается активность липопротеиновой липазы и печеночной триглицеридлипазы, что обусловливает снижение элиминации ЛПОНП и ЛПНП, создаются предпосылки для циркуляции в крови указанных атерогенных липопротеинов. Большое значение в развитии атеросклероза при метаболическом синдроме имеют качественные изменения ЛПНП, заключающиеся в уменьшении их размера и увеличении плотности липопротеиновых частиц. Установлено, что малые и плотные частицы ЛПНП легко проникают в эндотелий, где подвергаются окислению и неферментативному гликозилированию и превращаются в модифицированные липо-

протеины, которые активно участвуют в развитии атеросклероза артерий. В настоящее время популярен термин липидная триада у больных метаболическим синдромом. Липидная триада включает сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и повышение фракции мелких плотных частиц ЛПНП. Наличие липидной триады увеличивает риск развития ИБС при метаболическом синдроме в 5 раз.

Гипертриглицеридемия, столь характерная для метаболического синдрома, в настоящее время считается значительным атерогенным фактором.

В условиях инсулиновой резистентности и гиперинсулинемии усиливается катаболизм и снижается синтез ЛПВП. Понижение уровня ЛПВП в крови также считается выраженным фактором риска развития атеросклероза.

Указанные изменения липидного обмена (дислипидемия) являются атерогенными и способствуют не только развитию, но и прогрессированию атеросклероза. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия усиливают проникновение атерогенных липидов в интиму и, кроме того, стимулируют рост атеромы.

Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция

В настоящее время сформировалась достаточно аргументированная точка зрения о тесной взаимосвязи инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции. В связи с тем, что эндотелий продуцирует большое количество биологически активных веществ, его образно называют самой большой эндокринной железой человека.

Эндотелию присущи многогранные функции:

- регуляция сосудистого тонуса;
- контроль местных процессов гемостаза и тромбообразования; фибринолиза;
- контроль миграции клеток крови в стенку сосуда и рост гладкомышечных клеток.

Огромную роль эндотелий играет в регуляции сосудистого тонуса, вырабатывая сосудорасширяющие вещества. К *вазодилатирующим веществам* эндотелиального происхождения относятся:

- оксид азота (NO), который не только расширяет сосуды, но и угнетает агрегацию тромбоцитов; оксид азота образуется при окислении L-аргинина под действием фермента NO-синтазы (синтетазы) при совместном участии кальмодулина;
- простагландин простациклин, обладает мощным вазодилатирующим эффектом, ингибирует агрегацию тромбоцитов и способствует переносимости миокардом ишемии;
- адреномедулин (увеличивает количество цАМФ в гладкомышечных клетках, что вызывает вазодилатацию);
- фактор гиперполяризации (открывает калиевые каналы в гладкомышечных клетках с последующим расширением сосудов);
- натрийуретический пептид С-типа (наряду с вазодилатацией ингибирует реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, снижает минералокортикоидную функцию надпочечников).

Вазоконстрикторные вещества, вырабатываемые эндотелием:

- эндотелин (самый мощный сосудосуживающий фактор, одновременно вызывает экспрессию молекул адгезии;
- ангиотензин II (эндотелиоциты синтезируют ангиотензинпревращающий фермент и на их поверхности под его влиянием происходит превращение ангиотензин I в ангиотензин II, который вызывает сосудосуживающий эффект);
- эндопероксиды, простагландин H2 (эти вещества непосредственно действуют на гладкомышечные клетки сосудов и вызывают их сокращение);
- тромбоксан A2 (следует отметить, что наибольшие количества тромбоксана синтезируются тромбоцитами); тромбоксан вызывает спазмирование сосудов и повышает агрегацию тромбоцитов.

При метаболическом синдроме в условиях инсулинорезистентности наступает дисфункция эндотелия, характеризующаяся снижением продукции вазодилататоров и значительным увеличением синтеза вазоконстрикторов.

В норме физиологические концентрации инсулина активируют фермент фосфатил-инозитол-3-киназу в эндотелиоцитах и микрососудах, что в свою очередь ведет к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы, высвобождению оксида азота (NO) эндотелиоцитами и вазодилатации.

При инсулинорезистентности и гиперинсулинемии физиологические эффекты инсулина на эндотелий не проявляются, наступает дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными эндотелиальными факторами: снижается продукция оксида азота, простациклина, фактора гиперполяризации и возрастает синтез эндотелина, тромбоксана, увеличивается активность эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента и образование ангиотензина II. Установлено также, что при инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии инсулин стимулирует синтез и активность тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

роста, трансформирующего фактора роста Р, фактора роста фибробластов в стенке сосуда, это ведет к увеличению внутриклеточного матрикса, развитию гипертрофии сосудистой стенки.

Как было указано ранее, при инсулинорезистентности снижается синтез эндотелием оксида азота, который ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию моноцитов к эндотелию. Следовательно, дефицит оксида азота способствует ремоделированию сосудистой стенки.

Выраженным повреждающим влиянием на эндотелий обладают продукты активированного свободно-радикального окисления липидов — свободно-радикальные соединения, перекиси. Под влиянием свободных радикалов усугубляется дисфункция эндотелия, развивается поражение стенки сосуда, способствующее накоплению в ней холестерина и стимулирующее развитие атеросклероза. В норме инсулин ингибирует свободно-радикальное окисление жирных кислот. При инсулинорезистентности свободно-радикальное (перекисное) окисление липидов активируется.

Инсулинорезистентность ассоциируется также с асептическим воспалением сосудов. Между воспалительным процессом и дисфункцией эндотелия существуют тесные взаимоотношения, формирующие своеобразный «порочный» круг: воспаление способствует развитию и усугублению дисфункции эндотелия, в свою очередь, дисфункция эндотелия поддерживает воспалительный процесс.

В развитии асептического воспаления сосудов большую роль играют провоспалительные цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли-α.

Воспаление артериальных сосудов играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза.

Инсулинорезистентность и нарушение системы гемостаза

Инсулинорезистентность индуцирует следующие нарушения гемостаза при метаболическом синдроме:

- увеличение синтеза тромбоксана тромбоцитами и эндотелием на фоне снижения синтеза простациклина, что увеличивает агрегацию тромбоцитов;
- повышение концентрации прокоагулянтов в крови;
- повышение уровня фибриногена;
- повышение синтеза фактора Виллебранда и прокоагулянтной активности;
- увеличение активности тромбина;
- снижение активности антитромбина III;
- снижение активности тканевого активатора плазминогена;
- увеличение синтеза и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена.

Указанные изменения гемостаза являются связующим звеном между метаболическим синдромом, риском тромбоэмболических осложнений и развитием атеросклероза.

Диагностические критерии метаболического синдрома

Наиболее целесообразно пользоваться диагностическими критериями метаболического синдрома (табл. 115.1), которые приводятся в «Рекомендациях по ведению больных с метаболическим синдромом» (Москва, 2013).

Окружность талии в этих диагностических критериях рассматривается как важнейший скрининговый инструмент для выявления абдоминального ожирения — главного диагностического признака метаболического синдрома.

Клиническая картина ожирения, классификация, степени ожирения, лечение ожирения — см. главу «Лечение ожирения». Метаболический синдром является важнейшим фактором риска

Табл. 115.1. Диагностические критерии метаболического синдрома

Основной критерий:

Центральный (абдоминальный) тип ожирения - окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин

Дополнительные критерии:

- Уровень АД > 140 и 90 мм рт.ст. или лечение антигипертензивными препаратами
- Нарушенная толерантность к глюкозе: глюкоза плазмы натощак < 7,0 ммоль/л; через 2 часа после приема 75 г глюкозы ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л
- Нарушенная гликемия натощак: глюкоза плазмы натощак ≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л, через 2 часа после приема 75 г глюкозы ≤ 7,8 ммоль/л
- Комбинированное нарушение НГН и НТГ: глюкоза плазмы натощак ≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л; через 2 часа после приема 75 г глюкозы ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л
- Повышение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л
- Снижение уровня ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин
- Повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л

Диагностическое правило:

Достоверный метаболический синдром = 1 основной критерий + 2 дополнительных

развития сахарного диабета 2 типа. Диагностика и лечение сахарного диабета изложена в соответствующей главе данного руководства.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия значительно чаще развивается у больных метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. Артериальная гипертензия включена в диагностические критерии метаболического синдрома и во многом определяет жизненный прогноз пациента.

Артериальная гипертензия — это стабильное повышение АДс ≥ 140 мм рт. ст. и/или АДд ≥ 90 мм рт. ст. по данным не менее чем двукратных измерений при двух или более последовательных визитах пациента с интервалом не менее 2 недель.

Согласно Национальным Рекомендациям России по АГ (2013), артериальная гипертензия — это синдром повышения АД при «гипертонической болезни» и симптоматических артериальных гипертензиях (Рекомендации России по АГ 2010 г). Под термином «гипертоническая болезнь» понимается эссенциальная артериальная гипертензия (табл. 115.2, 115.3).

Обследование больного с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме проводится так же, как при артериальной гипертензии без метаболического синдрома: выявляются факторы общего кардиоваскулярного риска, признаки субклинического поражения органов-мишеней и наличие ассоциированных клинических состояний. Принято считать, что наличие метаболического синдрома при АГ позволяет отнести пациента в категорию высокого риска.

Таблица 115.2. Определение АГ по офисным и неофисным значениям АД (Рекомендации ЕОК/ЕОАГ по АГ, 2013)

Категория	АДс (мм рт.ст.)		АДд (мм рт.ст.)
Офисное АД	≥ 140	и/или	≥ 90
Амбулаторное АД			
Дневное АД (бодрствование)	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное АД (сон)	≥ 120	и/или	≥ 70
Суточное АД	≥ 130	и/или	≥ 80
Домашнее АД	≥ 135	и/или	≥ 85

1. На приеме у врача диагноз АГ основывается на данных не менее чем двух измерений АД в ходе не менее двух визитов с интервалом в 2 недели, при этом АДс ≥ 140 мм рт.ст., АДд ≥ 90 мм рт.ст.
2. Диагностические критерии АГ при самоконтроле – АД ≥ 135/85 мм рт.ст.

Факторы, влияющие на прогноз при АГ, используемые для стратификации кардиоваскулярного риска, представлены в табл. 115.4, 115.5, 115.6, 115.7.

В табл. 115.8 представлена стратификация общего сердечно-сосудистого риска на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого риска, в зависимости от САД, ДАД, наличия факторов риска, бессимптомного поражения

Таблица 115.3. Классификация уровней АД

ЕОК/ЕОАГ (2013) Нац. реком. РБ (2010) категория	АДс, мм рт.ст.	АДд, мм рт.ст.	ОНК – 8 (1013) (США) категория
Оптимальное	< 120	< 80	Нормальное
Нормальное	120-129	80-84	Предгипертония
Высокое нормальное	130-139	85-89	
АГ Степень 1	140-159	90-99	АГ Стадия 1
АГ Степень 2	160-179	100-109	АГ Стадия 2
АГ Степень 3	≥ 180	≥ 110	
Изолированная систолическая гипертензия /ИСАГ/	≥ 140	< 90	

Если АДс и АДд находятся в разных категориях, присваивается более высокая категория.
ИСАГ классифицируется на 1, 2, 3 ст. по уровню систолического АД.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 115.4. Стратификация кардиоваскулярного риска, факторы риска (Руководство по АГ ESH/ESC, 2013)

Уровни АДс и АДд
Мужской пол
Возраст (М > 55 лет, Ж > 65 лет)
Табакокурение
Дислипидемия: - ХС общий > 4,9 ммоль/л или - ЛПНП > 3,0 ммоль/л или - ЛПВП (М) < 1,0 ммоль/л, (Ж) < 1,2 ммоль/л или - ТГ > 1,7 ммоль/л
Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л
Нарушенная толерантность к глюкозе
Ожирение: ИМТ ≥ 30 кг/м²
Абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин); МФД: м ≥ 94 см; ж ≥ 80 см
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (для мужчин в возрасте до 55, женщин – до 65 лет)

Таблица 115.5. Стратификация кардиоваскулярного риска, бессимптомное поражение органов-мишеней (Руководство по АГ ESH/ESC, 2013)

Пульсовое АД (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт.ст.
ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ: индекс Лайона-Соколова (SVI+RV5-6) > 3,5 мВ, Корнельское произведение (RaVL+SV5 мм x QRS мс) > 244 мм/мс или RaVL > 1,1 мВ
ЭхоКГ признаки ГЛЖ (ИМ МЛЖ М > 115 г/м², Ж > 95 г/м²)
Утолщение стенки сонной артерии (комплекс интима-медиа > 0,9 мм) или бляшка (> 1,3 мм)
Скорость каротидно-феморальной пульсовой волны > 10 м/с
Лодыжечно-плечевой индекс (АД в a.tibialis или pedis /АД в a.brachialis) < 0,9
ХБП с рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²
Микроальбуминурия 30-300 мг/сут или коэффициент альбумин-креатинин мочи (30-300 мг/г; г/моль), предпочтительно в утренней порции мочи

органов-мишеней, диабета, стадии ХБП или клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний. Классификация на низкий, средний, высокий и очень высокий риск означает соответствующий 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности. В рекомендациях по АГ Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2013) указывается, что у бессимптомных больных АГ без сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и сахарного диабета минимальным требованием является стратификация риска с помощью модели SCORE. Поскольку есть данные о том, что поражение органов-мишеней является предиктором сердечно-сосудистой смертности независимо от SCORE, целесообразно выявление поражения органов-мишеней, особенно у лиц группы среднего риска. Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня общего сердечно-сосудистого риска (табл. 115.9).

В Европейских рекомендациях по АГ (2013) указывается, что риск может превышать тот, что указан в таблицах, у следующих категорий лиц:

Табл. 115.6. Стратификация кардиоваскулярного риска: сахарный диабет (Руководство по АГ ESH/ESC, 2013)

HbA1c > 7% или
Глюкоза плазмы натощак > 7 ммоль/л при двух измерениях подряд или
Глюкоза плазмы после нагрузки > 11 ммоль/л

Табл. 115.7. Стратификация кардиоваскулярного риска: имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания (Руководство по АГ ESH/ESC, 2013)

Цереброваскулярные заболевания: ● Ишемический и геморрагический инсульт ● Транзиторная ишемическая атака
ИБС: ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация
Сердечная недостаточность, включая СН с сохраненной ФВ
Хроническая болезнь почек: рСКФ < 30 мл/мин/1,73м² Протеинурия > 300 мг/сут
Клинически манифестное поражение периферических артерий
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния и экссудаты, отек соска зрительного нерва

Таблица 115.8. Стратификация риска при АГ (Руководство по АГ ESH/ESC, 2013)

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Высокое нормальное САД 130-139 мм рт.ст. или ДАД 85-89 мм рт.ст.	АГ 1 степени САД 140-159 мм рт.ст. или ДАД 90-99 мм рт.ст.	АГ 2 степени САД 160-179 мм рт.ст. или ДАД 100-109 мм рт.ст.	АГ 3 степени САД ≥ 180 мм рт.ст. или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.
Других факторов риска нет		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска	Низкий и средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст. или диабет	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий и очень высокий риск
Клинически манифестные сердечно-сосудистые заболевания, ХБП ≥ 4 ст. или диабет с поражением органов-мишеней или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

- ведущих сидячий образ жизни, страдающих центральным ожирением; повышение относительного риска при избыточной массе тела у молодых пациентов выражено сильнее, чем у лиц старшего возраста;
- социально неблагополучных пациентов и представителей национальных меньшинств;
- имеющих гипергликемию натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе, не удовлетворяющие критериям диагноза диабета;
- имеющих повышение уровня триглицеридов, фибриногена, аполипопротеина В, липопротеина (а) и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом;
- имеющих семейную отягощенность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям (ранее 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин).

Гиперурикемия и подагра

Нарушение пуринового обмена чрезвычайно характерно для пациентов с метаболическим

Таблица 115.9. Стратификация кардиоваскулярного риска

Стратификация кардиоваскулярного риска по системе SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)

По модели SCORE оценивается риск смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом, в течение 10 лет у больных, не имеющих доказанной ишемической болезни сердца.

При оценке величины риска по модели SCORE учитываются пол, возраст, статус курения, величина АД и ОХС.

Особого внимания требуют пациенты, имеющие высокий и очень высокий риск развития ССО.

Риск фатальных событий у мужчин в 3 раза выше, чем у женщин.

Риск фатальных событий при СД у мужчин в 3 раза, а у женщин в 5 раз выше по сравнению с лицами без СД.

Категория добавочного риска	Риск фатального сердечно-сосудистого заболеваний в ближайшие 10 лет
Низкий	< 1%
Средний	1-5%
Высокий	5-10%
Очень высокий	> 10%

Для перевода риска развития летального исхода в общий риск развития сердечно-сосудистой патологии необходимо умножать на 3 у мужчин и на 4 у женщин, риск несколько меньше у лиц пожилого возраста.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

синдромом. Имеется много факторов, влияющих на уровень мочевой кислоты. Наиболее распространенными причинами, повышающими уровень мочевой кислоты в крови (гиперурикемия), являются ожирение, инсулинорезистентность и СД 2 типа, метаболический синдром, артериальная гипертензия.

В настоящее время сформировалась общепринятая точка зрения, в соответствии с которой существует доказанная связь между инсулинорезистентностью и гиперурикемией.

В частности, по данным P. Kerkalainen (2000), гиперурикемия – несомненный признак инсулинорезистентности. Приблизительно у 63–65% пациентов с гиперурикемией диагностируется метаболический синдром. Установлено, что уровень мочевой кислоты в крови находится в прямой корреляционной зависимости от индекса массы тела, выраженности абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии, ХС ЛПНП и нарастает по мере увеличения этих показателей.

Точный механизм развития гиперурикемии при метаболическом синдроме неизвестен. Предполагается, что при метаболическом синдроме под влиянием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, повышения симпато-адреналовой активности увеличивается реабсорбция мочевой кислоты в канальцах почек.

Гиперурикемия оказывает неблагоприятное влияние на жизненный прогноз, так как приводит к активации перекисного окисления липидов, в том числе ЛПНП в стенке артерий, гиперпродукции свободных радикалов, тем самым способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза и ИБС. Кроме того, при гиперурикемии повышается агрегация тромбоцитов, усугубляется дисфункция эндотелия, что увеличивает риск тромбоэмболических осложнений.

Прогрессирующее повышение уровня мочевой кислоты приводит к развитию подагры. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), гиперурикемией считается повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови выше 360 мгмоль/л.

В 2006 г. EULAR предложила следующие диагностические критерии подагры:

1. Острая атака с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, достигающих максимума в течение 6–12 часов, особенно если они сопровождаются эритемой, высоко подозрительны в отношении микрокристаллического воспаления, хотя и неспецифичны для подагры.
2. При типичных проявлениях подагры (интермиттирующее воспаление I плюснефалангового сустава и гиперурикемия) клинический диагноз достаточно точен, но диагноз необходимо подтвердить наличием кристаллов моноурата натрия.
3. Наличие кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса позволяет определенно поставить диагноз подагры.
4. Рутинное выявление кристаллов моноурата натрия рекомендуется в любой синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава у больных без диагноза.
5. Выявление кристаллов моноурата натрия в невоспаленном суставе помогает диагностике подагры в межприступном периоде.
6. Подагра и сепсис могут сосуществовать, поэтому при подозрении на септический артрит окраска по Грамму и исследование культуры синовиальной жидкости должны выполняться даже в случае идентификации кристаллов моноурата натрия.
7. Гиперурикемия – наиболее важный фактор риска развития подагры, в то же время сывороточный уровень мочевой кислоты не является критерием исключения или подтверждения подагры: у многих пациентов с гиперурикемией подагра не развивается, а во время острой атаки болезни сывороточный уровень мочевой кислоты может быть нормальным. Гиперурикемией считается уровень мочевой кислоты в сыворотке крови > 360 ммоль/л.
8. Почечную экскрецию мочевой кислоты нужно определять у больных с семейным анамнезом подагры с ранним ее началом (до 25 лет) и наличием мочекаменной болезни.
9. Рентгенологическое исследование суставов помогает в проведении дифференциальной диагностики и установлении типичных признаков хронической подагры, но бесполезно для ранней диагностики.
10. Необходимо выявлять факторы риска подагры и сопутствующие болезни, включая метаболический синдром, ожирение, гипергликемию, гиперлипидемию, артериальную гипертензию.

Следует подчеркнуть, что среди всех названных диагностических критериев определение кристаллов натриевой соли мочевой кислоты в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса методом поляризационной микроскопии является золотым стандартом диагностики подагры.

Жировая болезнь печени

Жировая болезнь печени достаточно часто встречается у больных метаболическим синдромом, особенно при выраженном ожирении и развитии

сахарного диабета 2 типа.

Неалкогольная жировая болезнь — поражение печени, не связанное с употреблением гепатотоксических количеств алкоголя, характеризующееся патологическим внутри- и/или внеклеточным отложением жира и протекающее в двух основных формах (стадиях):

- неалкогольный жировой гепатоз (стеатоз печени) — жировая инфильтрация печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — воспалительная инфильтрация печени на фоне жирового гепатоза.

Жировой гепатоз характеризуется, как правило, стабильным, непрогрессирующим течением и благоприятным прогнозом.

Развитие стеатогепатита — 2-этапный процесс, начинающийся с развития жировой дистрофии гепатоцитов (жирового гепатоза), к которой на определенной стадии присоединяется воспаление.

Накопление жира в клетках печени может быть следствием:

- повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень;
- снижения скорости β-окисления СЖК в митохондриях;
- избыточного синтеза СЖК;
- снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых триглицеридами.

Накоплению жира в печени способствует инсулинорезистентность — ключевой фактор патогенеза жирового гепатоза и стеатогепатита. В трансформации жирового гепатоза в стеатогепатит большую роль играет оксидативный стресс (активация перекисного окисления липидов) с накоплением большого количества активных форм кислорода, свободных радикалов, перекисей, которые обладают выраженным гепатоцитотоксическим действием и стимулируют фиброгенез в печени.

Неалкогольный стеатогепатит прогрессирует, как правило, медленно, в течение 7–10, лет у 8–17% пациентов возможно даже развитие цирроза печени.

Основные клинические и лабораторные проявления жировой болезни печени

Большинство страдающих НАСГ пациентов, (65–80%), — женщины; средний возраст больных на момент диагностики — 50 лет.

Для большинства случаев НАСГ яркая симптоматика не характерна.

Наиболее распространенные жалобы: общая слабость; ощущение тяжести и ноющие боли в области печени.

При объективном исследовании больных определяются: ожирение (преимущественно абдоминального типа как проявление метаболического синдрома) у большинства пациентов; у 50–75% больных увеличение печени и в ряде случаев — селезенки; желтуха, печеночные знаки, признаки портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, преимущественно на стадии цирроза печени; снижение мышечной массы (отмечается у 15–30% больных), однако трудно распознается из-за ожирения.

Лабораторные признаки жировой болезни печени

Синдром цитолиза гепатоцитов выявляется у 50–90% больных НАСГ; уровень сывороточных трансаминаз повышен незначительно — не более чем в 4 раза; чаще содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше, чем аспартатаминотрансферазы (АСТ), но в ряде случаев, особенно при трансформации в цирроз печени, активность АСТ преобладает (соотношение АСТ/АЛТ > 2 рассматривается как неблагоприятный прогностический признак).

У 30–60% больных НАСГ повышена активность щелочной фосфатазы (как правило, не более чем в 2 раза) и γ-глутамилтранспептидазы (повышение может быть изолированным).

Гипербилирубинемия (обычно больше верхней границы нормы в 1,5–2 раза) имеет место в 12–17% случаев.

Признаки снижения белковосинтетической функции печени развиваются лишь при формировании цирроза печени. Наличие гипоальбуминемии при НАСГ без перехода в цирроз печени возможно у больных с диабетической нефропатией.

У 10–25% пациентов выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела в различном титре, патогенетическое значение которых неясно.

У большинства больных НАСГ определяется дислипопротеинемия типа IIБ с повышением концентрации холестерина, триглицеридов, снижением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышением — ЛПНП и ЛПОНП.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Инструментальные методы диагностики жировой болезни печени

УЗ-диагностика неалкогольного стеатогепатита

Форма печени не нарушается, контуры ровные, край закруглен, возможно увеличение размеров печени. Характерна гиперэхогенность и «яркость тени печени»; эхогенность паренхимы повышается при жировой дистрофии более 10% гепатоцитов.

Повышенный «индекс затухания» ультразвука.

Из-за повышения эхогенности паренхимы перестают визуализироваться стенки сначала мелких, потом более крупных портальных вен, а также стенка желчного пузыря.

У части больных — холестероз желчного пузыря.

Ультразвуковое исследование эластичности и плотности печени позволяет быстро и количественно оценить прогрессирование фиброза в печени.

Исследование производится с помощью аппарата «Фиброскан» с ультразвуковым преобразовательным датчиком с источником колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые датчиком колебания передаются на исследуемую ткань печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется выраженностью фиброза и эластичностью ткани печени, которая снижается по мере развития фиброза печени.

Магнитно-резонансная томография печени

Хорошо коррелирует с результатами гистологического исследования и признаками жировой болезни печени.

Методы лучевой диагностики позволяют определить отложение жира в печени при стеатозе > 15%.

Динамический дыхательный тест

Позволяет выявить специфические метаболические нарушения, имеющие значение в патогенезе неалкогольного стеатогепатита.

Пероральный 13 с-метацетин дыхательный тест (МДТ) позволяет количественно оценить активность цитохрома Р-450, 13 с-октаноат дыхательный тест (ОДТ) — окисление в митохондриях гепатоцитов. ОДТ коррелирует с инсулиновой резистентностью и гиперинсулинемией, а МДТ — с выраженностью фиброза в печени.

Использование ОДТ и МДТ позволяет дифференцировать неалкогольный стеатогепатит и гепатоз и может служить альтернативой биопсии печени для диагностики поражения печени и его прогрессирования.

Определение содержания в крови адипонектина и лептина

У больных с неалкогольным стеатогепатитом низкий уровень адипонектина в крови ассоциируется с воспалительно-некротическими изменениями и фиброзом в печени.

Уровень лептина в крови при неалкогольном стеатогепатите увеличен.

Высокие значения соотношения лептин/адипонектин позволяют предполагать воспалительно-некротические изменения и увеличение процессов фиброза в печени.

Гистологическая картина жировой болезни печени

Пункционная биопсия печени при жировом ее перерождении у больных метаболическим синдромом производится очень редко, обычно лишь с целью дифференциальной диагностики. Для жировой болезни печени характерна следующая гистологическая картина:

- **наличие крупнокапельной жировой дистрофии** гепатоцитов преимущественно в 3-й зоне ацинуса (крупные одиночные липидные капли в цитоплазме со смещением ядра к периферии клетки);
- **баллонная дистрофия гепатоцитов**;
- **воспалительная реакция** (наблюдается при стеатогепатите) представлена преимущественно внутридольковыми инфильтратами (более выраженными, чем инфильтрация портальных трактов), состоящими из полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов;
- **тельца Мэллори** (алкогольный гиалин) обнаруживаются не во всех случаях и в количестве меньшем, чем при алкогольном гепатите;
- **фиброз** (перисинусоидальный и перицеллюлярный) в ранней стадии выявляется в 3-й зоне ацинуса и может прогрессировать с образованием септ и формированием ЦП.

В определенной степени альтернативой биопсии печени можно считать клинико-биохимическую оценку фиброза печени с использованием **фибротеста**, который заключается в определении содержания в крови следующих показателей: альфа-2-макроглобулина, гаптоглобулина, апо-

липопротеина А1; общего билирубина, гамма-глутаматтрансферазы, аланиновой аминотрансферазы с последующим введением данных в специальный калькулятор (имеется в интернете) и определением стадии фиброза (табл. 115.10).

В настоящее время убедительно показано, что жировая болезнь является не просто компонентом метаболического синдрома, но и значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Установлено, что НАЖБП ассоциирована с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (маркер субклинического атеросклероза), а частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях значительно выше, чем в общей популяции (Sookoian S., 2008).

В широкомасштабном исследовании в Японии доказана высокая распространенность ИБС у больных, у которых были констатированы УЗ-признаки НАЖБП (Chang K., 2007).

Rafig N. и соавт.(2009) проанализировали причины смерти у 173 больных с гистологически подтвержденным диагнозом НАЖБП и выяснили, что лидирующие позиции в структуре летальности в этой когорте больных занимают кардиоваскулярные заболевания.

Soderberg и соавт. (2010) наблюдали за пациентами с НАЖБП 21 год и установили, что самые высокие показатели общей смертности, в том числе по причине ССЗ, были зарегистрированы среди больных с неалкогольным стеатогепатитом.

Eksted M. и соавт. (2006) показали, что риск летального исхода по причине ССЗ на протяжении 14 лет у пациентов с НАЖБП значительно превышает таковой в общей популяции.

Таблица 115.10. Критерии оценки фибротеста

Фибротест	Оценка стадии фиброза
0,75-1,00	F4 – цирроз печени
0,73-0,74	F3-F4
0,59-0,72	F3 – множественные портоцентральные септы
0,49-0,58	F2 – портальный фиброз с единичными септами
0,32-0,48	F1-F2
0,28-0,31	F1 – портальный фиброз без образования септ
0,22-0,27	F0-F1
0,00-0,21	F0 – отсутствие фиброза

Лечение метаболического синдрома

Основными направлениями в лечении пациентов с метаболическим синдромом и коррекции кардиоваскулярных факторов риска являются:

1. Модификация образа жизни («здоровый» образ жизни, снижение массы тела, повышение физической активности, устранение атерогенных факторов питания).
2. Лечение ожирения.
3. Лечение артериальной гипертензии.
4. Коррекция инсулинорезистентности, нарушений углеводного обмена, лечение сахарного диабета.
5. Лечение атерогенной дислипидемии.
6. Коррекция гиперурикемии
7. Сиптоматическая терапия (по показаниям).

Модификация образа жизни

Предусматривается рациональное питание, повышение физической активности, прекращение курения и отказ от алкоголя. Необходимо стремиться к показателям здорового сердца, представленным в табл. 115.11.

Режим физической активности оказывает благотворное влияние на течение метаболического синдрома. Наиболее целесообразна аэробная физическая нагрузка (быстрая ходьба, пешие прогулки, бег, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах и др.), которая должна быть ежедневной

Таблица 115.11. Современные европейские показатели здорового сердца (рекомендованы Европейским обществом кардиологов)

0	3	5	140	5	3	0

Такая формула означает, что человек:
0 — не курит
3 — ходит не менее 3 км в день или имеет ежедневную умеренную физическую активность 30–34 мин
5 — употребляет в пищу не менее 5 порций (400 г.) овощей и фруктов ежедневно
140 — имеет АДс ниже 140 мм рт. ст.
5 — имеет уровень общего холестерина в плазме крови < 5 моллъ/л
3 — имеет уровень ХС ЛПНП в крови менее 3 ммоль/л
0—не имеет сахарного диабета или избыточной массы тела

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

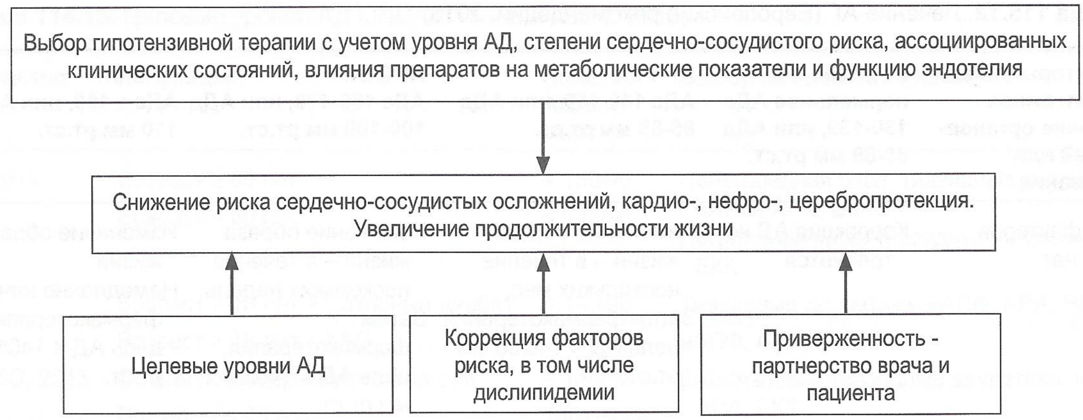


Рис. 115.6. Формула эффективного лечения артериальной гипертензии.

и продолжаться 30–45 мин. и даже 60 мин. Физические упражнения полезны в любом возрасте и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и способствуют снижению массы тела.

Особенно актуальны физические нагрузки у больных сахарным диабетом 2 типа, так как высокая физическая активность снижает сердечно-сосудистую смертность на 33%, умеренная физическая активность – на 17% по сравнению с пациентами, ведущими малоподвижный образ жизни (Tanasecu M. и соавт., 2003).

Лечение ожирения

См. главу «Лечение ожирения « в данном руководстве.

Лечение артериальной гипертензии

Основная цель лечения – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Своеобразная «формула эффективного лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме» представлена на рис. 115.6.

В лечении артериальной гипертензии используются немедикаментозные и медикаментозные методы. **Немедикаментозная терапия** является обязательной для всех степеней артериальной гипертензии и включает следующие мероприятия:

- Гипокалорийная диета с высоким содержанием пищевых волокон, низким содержанием жиров, холестерина (менее 200 мг холестерина в сутки); увеличение в рационе калия, кальция, магния, которые содержатся в овощах, фруктах, зерновых и молочных продуктах. Указанная диета снижает в среднем АДс на 8–14 мм рт. ст.
- Ограничение приема поваренной соли до 4–5 г в сутки приводит к снижению АДс на 2–8 мм рт. ст.; желательно не досаливать пищу, достаточно той соли, которая исходно есть в продуктах питания).
- Ежедневное употребление овощей и фруктов в количестве 400–500 г.
- Прекращение курения.
- Отказ от алкоголя; употребление зеленого чая (он содержит флавоноиды и антиоксиданты, благоприятно влияет на функцию эндотелия, проявляет антиатеросклеротический эффект, способствует нормализации АД).
- Нормализация массы тела (на каждые 10 кг снижения массы тела отмечается снижение АДс на 10 мм рт. ст., АДд – на 20 мм рт. ст.).
- Регулярная аэробная физическая активность по 30–40 мин. в день не менее 4 раз в неделю (АДс снижается в среднем на 4–9 мм рт. ст.).
- Создание благоприятной психоэмоциональной обстановки в семье, на работе, устранение психоэмоциональных стрессовых ситуаций.

Взаимоотношения немедикаментозных методов и медикаментозной терапии, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества АГ (2013), представлены в табл. 115.12.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия включает применение антигипертензивных препаратов, которые подразделяются следующим образом:

1. Диуретики.
2. Бета-адреноблокаторы.

Таблица 115.12. Лечение АГ (Европейские рекомендации, 2013)

Др. факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или заболевания	**Высокое нормальное АДс 130-139, или АДд 85-89 мм рт.ст.**	**АГ 1 ст. АДс 140-159, или АДд 85-89 мм рт.ст.**	**АГ 2 ст. АДс 160-179, или АДд 100-109 мм рт.ст.**	**АГ 3 ст. АДс ≥ 180, или АДд ≥ 110 мм рт.ст.**
Других факторов риска нет	Коррекция АД не требуется	Изменение образа жизни – в течение нескольких мес. Затем фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни – в течение нескольких недель. Затем фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни. Немедленно начать фармакотерапию, цель АД < 140/90 мм рт.ст.
1-2 фактора риска	Изменение образа жизни. Коррекция АД не требуется	Изменение образа жизни – в течение нескольких недель. Затем фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни – в течение нескольких недель. Затем фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни. Немедленно начать фармакотерапию, цель АД < 140/90 мм рт.ст.
3 и более факторов риска	Изменение образа жизни. Коррекция АД не требуется	Изменение образа жизни – в течение нескольких недель. Фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни – в течение нескольких недель. Фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни. Немедленно начать фармакотерапию, цель АД < 140/90 мм рт.ст.
ПОМ, ХБП 3 ст. или СД	Изменение образа жизни. Коррекция АД не требуется	Изменение образа жизни. Фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни. Фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни. Немедленно начать фармакотерапию, цель АД < 140/90 мм рт.ст.
Клинически манифестные ССЗ, ХБП ≥ 4 ст. или СД с поражением органов-мишеней или ФР	Изменение образа жизни. Коррекция АД не требуется	Изменение образа жизни. Фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни. Фармакотерапия, цель АД < 140/90 мм рт.ст.	Изменение образа жизни. Немедленно начать фармакотерапию, цель АД < 140/90 мм рт.ст.

3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
4. Антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа.
5. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов).
6. Препараты центрального действия (агонисты имидазолиновых рецепторов, в редких случаях – клофелин).
7. Прямой ингибитор ренина алискирен.

Важнейшей задачей лечения является достижения целевого артериального давления.

В табл. 115.13 представлены целевые уровни АД согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и общества по артериальной гипертонии 2013 г. и 8-го доклада Объединенного комитета по АГ США (2014).

В табл. 115.14 представлены целевые уровни АД согласно рекомендациям других международных организаций.

Общими принципами медикаментозного лечения АГ при метаболическом синдроме являются:

- начало лечения в зависимости от категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений;

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Таблица 114.13. Целевые уровни АД (JNC, 2014 и ESH/ESC, 2013)

Руководство	Популяция	Целевое АД, мм рт.ст.	Выбор начальной терапии
JNC , 2014	Возраст ≥ 60 лет	< 150/90	Ненегроидная раса: тиазидные диуретики, иАПФ, АРА, БКК
	Возраст < 60 лет	< 140/90	Негроидная раса: тиазидные диуретики, БКК
	Возраст > 18 лет + Сахарный диабет	< 140/90	Тиазидные диуретики, иАПФ, АРА, БКК
	Возраст > 18 лет + ХБП	< 140/90	иАПФ, АРА, БКК
ESH/ESC, 2013	Общая популяция пациентов с АГ	< 140/90	β-блокаторы, тиазидные диуретики, иАПФ, АРА, БКК
	Пожилые < 80 лет	140-150/90	
	Пожилые > 80 лет при удовлетворительном состоянии	140-150/90	
	Сахарный диабет	< 140/85	иАПФ или АРА
	ХБП без протеинурии	< 140/90	
	ХБП с протеинурией	< 130/90	
	ТИА или инсульт в анамнезе	< 140/90	

Таблица 114.14. Целевые уровни АД

Руководство	Популяция	Целевое АД, мм рт.ст.	Выбор начальной медикаментозной терапии
CHEP, 2013 (Канадская образовательная программа по АГ)	Возраст < 80 лет	< 140/90	Тиазидные диуретики, β-блокаторы (возраст < 60 лет), иАПФ (белая раса) или АРА
	Возраст ≥ 80 лет	< 150/90	
	Сахарный диабет	< 130/80	иАПФ или АРА при дополнительном кардиоваскулярном риске иАПФ, АРА, тиазидные диуретики или дигидропиридиновые БКК при отсутствии кардиоваскулярного риска
	ХБП	< 140/80	иАПФ или АРА
ADA, 2013	Сахарный диабет	< 140/90	иАПФ или АРА
KDIGO, 2012 Kidney Disease Improving Global Outcom	ХБП без протеинурии	≤ 140/90	иАПФ или АРА
	ХБП с протеинурией	≤ 130/80	
NICE 2011 (National Institute for Health and Clinical Excellence)	Возраст < 80 лет	< 140/90	< 55 лет: иАПФ или АРА
	Возраст ≥ 80 лет	< 150/90	≥ 55 лет или негроидная раса: БКК
ISHIB, 2010 International Society for Hypertension in Blacks	Черная раса, низкий риск	< 135/85	Диуретики или БКК
	Поражение органов-мишеней или наличие кардиоваскулярного риска	< 130/80	

- выбор препарата с учетом показаний, противопоказаний, наличия ассоциированных клинических состояний;
- начало лечения: а) с минимальной дозы; б) с комбинации двух препаратов (при АД > 160/100 мм рт. ст.);
- переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте (после увеличения дозы) или плохой переносимости;
- использование препаратов длительного действия (24-часовой эффект при однократном приеме);
- комбинация препаратов для максимального гипотензивного эффекта и уменьшения побочных явлений;
- обязательное достижение целевого уровня АД, что сопровождается снижением риска инсульта на 42%, смертности от сердечно-сосудистых осложнений на 21%, смертности от всех причин – на 14%;
- пожизненное лечение АГ;
- применение антигипертензивных препаратов, метаболически нейтральных, не оказывающих неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмены, обладающих органопротекторным действием и способных снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 115.15. Препараты, предпочтительные в конкретных ситуациях (Европейские рекомендации по АГ, 2013)

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
Гипертрофия ЛЖ	иАПФ, АРА, АК
Бессимптомный атеросклероз	иАПФ, АК
Микроальбуминурия	иАПФ, АРА
Нарушение функции почек	иАПФ, АРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	β-АБ, иАПФ, АРА
Стенокардия	β-АБ, АК
Сердечная недостаточность	Диуретик, β-АБ, иАПФ, АРА, АМКР
Аневризма аорты	β-АБ
ФП, профилактика	АРА, иАПФ, β-АБ или АМКР
ФП, контроль ритма желудочков	β-АБ, недигидропиридиновые АК
Терминальная ст. ХБП, протеинурия	иАПФ, АРА
Периферическое поражение артерий	иАПФ, АК
Прочее	
ИСАГ (пожилой, старческий возраст)	Диуретик, АК
Метаболический синдром	иАПФ, АРА, АК
Сахарный диабет	иАПФ, АРА
Беременность	Метилдопа, АК, β-АБ

Метаболически нейтральными группами антигипертензивных препаратов являются ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, агонисты имидазолиновых рецепторов, селективные β1-адреноблокаторы, индапамид.

В современных международных рекомендациях по лечению АГ утверждается принцип равенства всех групп антигипертензивных препаратов при условии адекватного снижения АД (т. е достижения и постоянного поддержания целевого уровня АД). Вместе с тем подчеркивается целесообразность предпочтительного выбора того или другого антигипертензивного препарата с учетом его преимущественного влияния на изменения в органах-мишенях и других дополнительных показаний к назначению в соответствии с результатами международных рандомизированных контролируемых исследований.

В табл. 115.15 представлены данные по предпочтительному выбору антигипертензивных препаратов в конкретных ситуациях в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению АГ (2013).

Лечение АГ ингибиторами АПФ

Для лечения АГ при метаболическом синдроме оптимальными классами антигипертензивных препаратов являются **ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа**. Эти классы антигипертензивных препаратов целесообразно также применять при метаболическом синдроме, если АГ сочетается с хронической сердечностью недостаточностью, диабетической и недиабетической нефропатией, гипертрофией миокарда левого желудочка, каротидным атеросклерозом, микроальбуминурией, фибрилляцией предсердий. Антагонисты рецепторов ангиотензина II применяются также у пациентов, которые не

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

переносят иАПФ (появление кашля, охриплости голоса, удушья, ангионевротического отека), а также при ускользании (уменьшении, исчезновении) эффекта иАПФ.

Механизм действия ингибиторов АПФ следующий:

- снижение активности ренин — ангиотензин-альдостероной системы в плазме крови и тканях, ингибирование АПФ и превращения AT I в AT II и уменьшение гипертензивных эффектов AT II;
- подавления секреции альдостерона и вазопрессина;
- уменьшение деградации брадикинина и повышение его активности, что способствует высвобождению NO с последующим расслаблением гладкой мускулатуры артериол и артерий и снижением АД;
- уменьшение продукции норадреналина и эндотелина;
- увеличение синтеза вазодилататоров: Pg E2, простациклина, NO, эндотелиального фактора гиперполяризации;
- увеличение чувствительности тканей к инсулину и снижение инсулинорезистентности;
- снижение активности ренинангиотензиновой системы в жировой ткани;
- антиатеросклеротический эффект;
- уменьшение ремоделирования сердца и артерий;
- уменьшение воспаления в сосудах и нормализация функции эндотелия;
- нефропротективное действие.

ИАПФ обладают органопротекторным эффектом: уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, замедляют фиброз и ремоделирование миокарда, снижают микроальбуминурию и протеинурию, предотвращают развитие нефроангиосклероза и хронической почечной недостаточности. Установлена высокая эффективность иАПФ в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, в том числе при метаболическом синдроме.

В табл. 115.16 представлена классификация и средние суточные дозы иАПФ.

Таблица 115.16. Классификация и средние суточные дозы иАПФ

Классы	Препараты
Класс I	**Липофильные лекарства с почечной элиминацией**
	Каптоприл 50-150 мг/сут
Класс II	**Липофильные пролекарства**
Подкласс IIA	*Препараты с преимущественно почечной элиминацией (>60%)*
	Беназеприл 5-40 мг/сут
	Квинаприл 10-40 мг/сут
	Цилазаприл 5-20 мг/сут
	Эналаприл 5-40 мг/сут
Подкласс IIB	*Препараты с двумя основными путями элиминации*
	Моэксиприл 7,5-30 мг/сут
	Рамиприл 5-20 мг/сут
	Фозиноприл 10-80 мг/сут
	Периндоприл 5-10 мг/сут
Подкласс IIC	*Препараты с преимущественно печеночной элиминацией (>60%)*
	Спираприл 12,5-50 мг/сут
	Трандалаприл 0,5-4 мг/сут
Класс III	**Гидрофильные лекарства с почечной элиминацией**
	Лизиноприл (диротон) 10-40 мг/сут

Особого внимания заслуживает в лечении больных АГ при метаболическом синдроме ингибитор АПФ **лизиноприл**. Препарат выпускается в таблетках по 2,5 мг, 5, 10, 20 мг. Антигипертензивный эффект лизиноприла начинается через 1 ч. Максимальный эффект наблюдается через 6—7 ч. Гипотензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта также зависит от величины дозы. При АГ эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1—2 мес. После приема лизиноприла внутрь максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 7 ч. Препарат слабо связывается с белками плазмы крови. Пища не влияет на всасывание лизиноприла, он не подвергается метаболизму и выводится в неизмененном виде исключительно почками.

Для лечения АГ лизиноприл назначается 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, предпочтительно в одно и то же время. Рекомендованная начальная доза для больных, не принимающих антигипертензивные средства, — 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки. Обычная поддерживающая доза — 20 мг, ее можно увеличить до 40 мг в сутки, в зависимости от динамики АД. Максимальная суточная доза — 40 мг. При увеличении дозы следует учитывать, что для полного развития эффекта требуется 2—4 нед. Если терапевтический эффект недостаточен, следует дополнить терапию другим антигипертензивным средством.

Лизиноприл обладает уникальными особенностями: он является единственным ингибитором АПФ длительного действия, который не нуждается для активации в прохождении через печень, он

не метаболизируется в печени и является исходно активным препаратом, кроме того, лизиноприл гидрофильный препарат, «не утекающий» в жировую ткань. В связи с указанными свойствами лизиноприл является препаратом выбора для лечения АГ и хронической сердечной недостаточности у пациентов с патологией печени, в частности, при жировой болезни печени у пациентов с метаболическим синдромом. О. М. Драпкина (2013) в исследовании «ДИРИЖЕР» убедительно показала способность лизиноприла уменьшать инсулинорезсистентность у пациентов с метаболическим синдромом.

В развитии инсулинорезистентности при метаболическом синдроме определенную роль играет гиперлептинемия (табл. 115.17.)

В настоящее время выполнен ряд исследований, которые показали **способность лизиноприла нормализовать уровень лептина в крови пациентов с метаболическим синдромом.**

С. Н. Маммаев и соавт. (2008) провели сравнительную оценку влияния терапии лизиноприлом и бисопрололом на основные метаболические показатели у пациентов с МС и АГ. У пациентов с МС отмечено повышение С- реактивного протеина, лептина и индекса инсулинорезистентности по сравнению со здоровыми. На фоне лечения бисопрололом и лизиноприлом уровень СРП снизился, но более значимо под влиянием лизиноприла. Только лизиноприл достоверно снизил уровень лептина в крови и индекс инсулинорезистентности.

Е. А. Праскурничий и соавт. (2013) изучили влияние лечения АГ лизиноприлом у пациентов с метаболическим синдромом на уровни лептина и инсулина в крови. Пациенты получали лизиноприл в виде монотерапии в дозе 10−40 мг/сут. Целевой уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. достигнут у 86% пациентов. Уровень лептина до лечения составил 27,3±3,1 нг /мл и был выше, чем у здоровых лиц без ожирения − 9,4 н г/мл (p< 0,001). На фоне терапии лизиноприлом констатировано достоверное снижение уровня лептинемии до 21,8±3,2 нг /мл и постпрандиального уровня инсулина в плазме на 7,7%. Лизиноприл уменьшает инсулинорезистентность и лептинорезистентность − ключевые характеристики

Есенова И. И., Автандилов А. Г., Петросов С. Л (2009) изучили эффективность лизиноприла у молодых мужчин с МС и АГ. Применение лизиноприла у 40 молодых людей (средний возраст 26,8 года) с избыточной массой тела или ожирением в течение 12-недель в суточной дозе 5 мг благоприятно влияло на антропометрические показатели, суточный профиль АД. Достоверно снизились уровни среднесуточного АДс (-5,33 мм рт. ст.) и в ещё большей мере АДд (-11,18 мм рт. ст.) АД. Снижение АД наблюдалось как в дневное, так и в ночное время. Отмечена благоприятная динамика снижения уровней в крови ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, и повышения ХС ЛПВП (-33,8; -11,4; -27,03, +13,9% соответственно). Отмечено снижение патогенетических маркеров МС: индекса инсулинорезистентности (индекса HOMO-IR) и лептина (-27,3 ед., -35,7 нг/мл соответственно).

И. В. Шоп (2008) показал, что после лечения лизиноприлом уровень инсулина у больных АГ с сопутствующим ожирением достоверно снизился с 26,05±17,3 до 14,08±5,7 мкЕд /мл (p < 0,05), а уровень лептина снизился с 27,4±13,67 до 11,9±4,34 нг /мл (p < 0,001).

Таким образом, у больных АГ и МС отмечено достоверное уменьшение уровня инсулина, лептина и уровня АД на фоне приема лизиноприла, что подтверждает целесообразность его применения в качестве гипотензивного препарата у данной группы больных, а также патогенетическую роль лептина и инсулина в развитии АГ, ассоциированной с ожирением.

Таблица 115.17. Патологическая роль лептина при метаболическом синдроме

- Повышает инсулинорезистентность, способствует развитию сахарного диабета
- Повышает активность симпатоадреналовой системы
- Повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- Способствует развитию артериальной гипертензии
- Стимулирует кальцификацию сосудов
- Лептин – провоспалительный цитокин, стимулирует воспаление, повреждает эндотелий
- Гиперлептинемия коррелирует с биологическим возрастом и скоростью старения
- Повышает агрегацию тромбоцитов
- Гиперлептинемия сочетается с увеличением в крови общего холестерола, холестерола ЛПНП и снижением холестерола ЛПВП
- Способствует развитию атеросклероза
- Повышает риск стенокардии и аритмий у пациентов с ИБС
- Гиперлептинемия – независимый фактор сердечно-сосудистого риска, инфаркта миокарда, инсульта

Рост уровня лептина на 1 стандартное отклонение на 20% увеличивает риск ИБС.

Снижение уровня лептина снижает сердечно-сосудистый риск

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа в лечении АГ

Антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа также широко применяются для лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом, особенно при непереносимости ингибиторов АПФ (появление кашля, охриплости голоса, ангионевротического отека). Антагонисты рецепторов АТ II конкурентно блокируют рецепторы 1 типа АТ II, что приводит к ослаблению его эффектов, реализуемых через рецепторы 1 типа: уменьшается артериальная вазоконстрикция, снижается секреция альдостерона, вазопрессина, эндотелина, норадреналина; эти эффекты приводят к снижению АД. Антагонисты рецепторов АТ II, блокируя рецепторы АТ II 1 типа, вызывают активацию рецепторов АТ II 2 типа, что вызывает вазодилатацию. Эта группа препаратов также улучшает эндотелиальную функцию, в итоге эндотелий увеличивает синтез вазодилататоров простациклина, оксида азота, снижается синтез фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, подавляется агрегация тромбоцитов.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II уменьшают инсулинорезистентность, уменьшают риск кардиоваскулярных осложнений у больных метаболическим синдромом, проявляют нефропротективный эффект. Применяются валсартан 80—160 мг 1 раз в день, лосартан 50—160 мг 1 раз в день, ирбесартан 150—300 мг 1 раз в день, кандесартан 8—16 мг в день. Одним из наиболее часто применяемых антагонистов рецепторов ангиотензина является **лозартан** - выпускается в таблетках по 50 и 100 мг.

Благодаря клиническим исследованиям, выполненным с позиций доказательной медицины, установлена высокая ээфективность лозартана и целесообразность его применения в следующих случаях:

- при АГ, в том числе у пациентов с метаболическим синдромом;
- для снижения риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, частоты инсульта и инфаркта миокарда;
- с целью нефропротекции (снижение риска развития и прогрессирования нефропатии, замедление прогрессирования почечной недостаточности, снижение частоты развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа или трансплантации почек) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа;
- лечение хронической сердечной недостаточности, в том числе у пациентов с АГ;
- лечение гиперурикемии у пациентов с метаболическим синдромом, АГ, ХСН.

В настоящее время убедительно показано, что лозартан обладает выраженным кардио- и нефропротективным действием, уменьшает инсулинорезистентность, особенно наглядно это продемонстрировано в исследовании LIFE. В исследование было включено 9193 пациента с АГ и гипертрофией левого желудочка в возрасте от 55 до 80 лет в 945 медицинских центрах из 7 стран мира. Средняя продолжительность наблюдений составляла 4,8 года. Лечение лозартаном сравнивалось с лечением β—адреноблокатором атенололом.

Лозартан снижал риск комбинированной конечной точки (развития инфаркта, инсульта и смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний) на 13% больше, чем атенолол (p= 0,021). Риск развития инсульта лозартан снижал на 25% больше, чем атенолол (p= 0,0001). У больных с СД 2 типа и АГ лозартан обеспечивал снижение общей смертности на 39% (p= 0,001). Применение лозартана по сравнению с лечением атенололом сопровождалось достоверно более значимым регрессом гипертрофии левого желудочка (ЭКГ-признаки гипертрофии уменьшились относительно исходных значений на 10,2% в группе лозартана и на 4,4% в группе атенолола; p< 0,0001) У больных АГ гипертрофия левого желудочка является одним из самых важных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от кардиоваскулярных причин.

В исследовании LIFE установлена способность лозартана уменьшать толщину комплекса интима-медиа сонных артерий (антиатеросклеротический эффект). В подгруппе пациентов без исходной фибрилляции предсердий терапия, основанная на лозартане, снижала частоту ее возникновения на 33% (p= 0,001). Выявлено достоверное снижение уровня мочевой кислоты сыворотки крови на 29% (p= 0,004) за счет уменьшения ее реабсорбции в канальцах почек.

Важной особенностью лозартана является его способность уменьшать выраженность когнитивных нарушений.

Как известно, в адипоцитах находится одна из разновидностей ядерных рецепторов — PPAR -γ. В ряде исследований было показано, что активация этих рецепторов сопровождается снижением инсулинорезистентности. Лозартан обладает средневыраженными липофильными свойствами и в дозе 100 мг в сутки способен в достаточном количестве пройти через клеточную мембрану и связаться с PPAR-γ. Соответственно, это приводит к снижению инсулинорезистентности и нормализации гомеостаза глюкозы. Интересно, что в исследова-

нии LIFE было обнаружено, что прием лозартана больными с эссенциальной гипертензией, не страдающими СД 2-го типа, снижал риск развития данного заболевания в будущем на 25%.

В международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) оценивались ренопротекторные свойства лозартана у пациентов с сахарным диабетом, осложненным нефропатией, с АГ или без таковой. Установлено, что лечение лозартаном пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией помогает контролировать течение болезни и замедляет развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН). В проведенном исследовании было показано снижение риска развития ТПН на 28%, существенно (на 4—5 лет) продлевался додиализный период жизни больных СД, отмечено снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 32%, уменьшение протеинурии на 35%.

Большой интерес представляют сообщения о возможном противораковом эффекте лозартана. Блокада рецепторов 1-го типа ангиотензина II лозартаном вызывает снижение синтеза фактора роста эндотелия сосудов (белка, синтезируемого для стимулирования ангиогенеза), вырабатываемого раковыми клетками, и тем самым способствует подавлению оухолевого ангиогенеза и роста. Не исключено, что лозартан путем блокады ангиотензиновых рецепторов 1-го типа уменьшает распространение стромальных клеток опухоли и транскрипцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих миграции клеток рака (Rosenthal T., Gavras I., 2009). Снижение уровня активности трансформирующего фактора-β1 лозартаном препятствует прогрессированию опухоли и метастазов. У получающих лечение лозартаном отмечено снижение заболеваемостью раком молочной железы и легких (Nahmod K. A. и соавт., 1982).

Многие пациенты с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией курят и страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Антагонисты рецепторов ангиотензина II — препараты выбора для пациентов с АГ и ХОБЛ, так как они снижают легочное АД, положительно влияют на функциональное состояние легких.

Лозартан в дозе 50—100 мг предотвращает обострение или вызывает регресс воспалительных изменений в легких, обусловленных ХОБЛ, замедляет прогрессирование функциональных респираторных нарушений (Morell N. W и соавт., 2005). В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Mascitelli L. и соавт. (2007) у 40 пациентов с ХОБЛ и ЛГ в течение 48 недель на фоне стандартной терапии ХОБЛ применяли лозартан 50 мг в сутки. Лечение лозартаном привело к антигипертензивному эффекту и снижению частоты обострений, улучшению функционального состояния легких за счет положительного влияния лозартана на легочную паренхиму.

Podowsci M. и соавт. (2012) показали в эксперименте, что лозартан уменьшает индуцированное сигаретным дымом повреждение легочной паренхимы и замедляет ремоделирование бронхов.

Многие гипотензивные средства влияют на половую функцию: снижают половое влечение, нарушают эрекцию или эякуляциею у мужчин и задерживают достижение оргазма у женщин. Наиболее часто эрекетильную дисфункцию у мужчин вызывают β-адреноблокаторы, тиазидные диуретики. J. Caro и соавт. (2001) установили положительное влияние лозартана на половые функции мужчин, страдающих артериальной гипертензией. Терапия лозартаном способствовала значительному увеличению общего полового удовлетворения. Через 12 недель лечения лозартаном частота полового удовлетворения у пациентов с половой дисфункцией повысилась с 7,3 до 58,1% ($p < 0{,}001$), доля больных с высокой частотой половой активности увеличилась с 40,5 до 62,3%, тогда как число пациентов с низкой или очень низкой половой активностью достоверно уменьшилось ($p = 0{,}001$).

Лечение АГ тиазидными и тиазидоподобными диуретиками

Механизм гипотензивного действия этой группы препаратов заключается в следующем: уменьшение реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, увеличение экскреции натрия и воды; уменьшение объема циркулирующей крови и количества натрия в стенках артерий, артериол, понижение чувствительности сосуда к катехоламинам, снижение периферического сопротивления; при длительной терапии наступает расслабление гладкой мускулатуры артерий и артериол; тиазидоподобный диуретик индапамид обладает также умеренным эффектом антагонистов кальциевых каналов и стимулирует синтез вазодилатирующих простагландинов.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, снижают риск развития инсульта и застойной сердечной недостаточности. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее показаны при сочетании АГ с ХСН, а также при изолированной (систолической) АГ.

Из группы тиазидных диуретиков чаще применяется гидрохлортиазид, рекомендуемая суточная доза у пациентов с метаболическим синдромом не должна превышать 12,5—25 мг. Принято считать,

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

в этой дозе гидрохлортиазид является метаболически нейтральным, не усугубляет дислипидемию, не нарушает толерантность к углеводам, не повышает уровень мочевой кислоты в крови. Более высокие дозы гидрохлортиазида увеличивают уровень в крови ХС, ХСЛПНП, ТГ, мочевой кислоты, нарушают толерантность к углеводам,

При лечении АГ у больных метаболическим синдромом предпочтение следует отдать тиазидоподобному диуретику индапамиду. Ои метаболически нейтрален (не усугубляет дислипидемию, не вызывает гиперурикемии и не снижает толерантность к глюкозе). Диуретический эффект индапамида небольшой. Предпочтение отдается ретардным формам индапамида, суточная доза – 1,5 мг в 1 прием.

Бета-адреноблокаторы в лечении АГ при метаболическом синдроме

Механизм действия β-адреноблокаторов заключается в следующем: снижение негативного влияния на сердечно-сосудистую систему чрезмерной симпатической активности; урежение сердечного ритма; подавление секреции ренина; восстановление нарушенной чувствительности каротидного синуса; антиишемическое влияние, уменьшение потребности миокарда в кислороде; дополнительная блокада α-адренорецепторов и вазодилатация (этот эффект присущ карведилолу); восстановление синтеза эндотелием оксида азота с последующей вазодилатацией (эффект присущ небиволопу).

Преимущественные показания к β-адреноблокаторам при АГ:

- сочетание с ИБС;
- после перенесенного инфаркта миокарда;
- ХСН (по этому показанию применяются только метопролола сукцинат, бисопролол, карведилол, небивалол – у лиц старше 70 лет, β-адреноблокаторы в лечении ХСН применяются в комплексной терапии с иАПФ или антагонистами рецепторов АТ II);
- сочетание АГ с тахиаритмиями.

Предпочтительными β-адреноблокаторами в лечении АГ являются селективные β_1-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол), так как они практически не усугубляют метаболические расстройства при МС и СД (не вызывают дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе). Суточная доза бисопролола от 2,5 до 10 мг в 1 прием, метопролола-ретарда 100–200 мг 1 раз в день, небиволола – 5–15 мг в 1–2 приема.

В ходе лечения следует контролировать частоту сокращений серца (вызывают брадикардию) и атриовентрикулярную проводимость на ЭКГ (возможно нарушение атриовентрикулярной проводимости).

Антагонисты кальция в лечении АГ при метаболическом синдроме

Механизм действия антагонистов кальция: блокада медленных Са++ – каналов в гладкомышечных клетках артерий и артериол, уменьшение периферического сопротивления, снижение АД; антиатеросклеротический эффект (присущ амлодипину, лерканидипину); снижение инсулинорезистентности и уменьшение гиперинсулинемии; регресс ремоделирования артерий; коррекция эндотелиальной дисфункции; антиагрегантный эффект, усиление фибринолиза; нефропротективный (присущ недигидропиридиновым антагонистам кальция и лерканидипину) и антиаритмический эффект (присущ только недигидропиридиновым антагонистам кальция); антиангинальный эффект (табл. 115.18).

В группе дигидропиридиновых антагонистов кальция представлены лишь наиболее часто применяемые амлодипин и лерканидипин.

Таблица 115.18. Классификация антагонистов кальциевых каналов

I. Дигидропиридиновые производные (вазоселективные) Амлодипин – длительность действия 24-36 ч, сут.доза 5-10 мг в 1 прием Лерканидипин – длительность действия 24 ч, сут.доза 5-20 мг в 1 прием	**Антиатеросклеротический эффект**
II. Производные фенилалкиламинов (одинаковая блокада кальциевых каналов сосудов и миокарда) Верапамил короткого действия – сут.доза 120-480 мг в 3-4 приема Верапамил-ретард, длительного действия – сут.доза 120-480 мг в 1-2 приема	**Ритмозамедляющие АК, антиаритмики**
III. Производные бензотиазепинов (кардиоселективные) Дилтиазем, короткого действия – сут.доза 120-320 мг в 3-4 приема Дилтиазем-ретард, длительного действия – сут.доза 120-320 мг в 1-2 приема	

В табл. 115.19 представлены преимущественные показания к антагонистам кальция при АГ у пациентов с метаболическим синдромом.

Одним из наиболее изученных и часто применяемых и высокоэффективных антагонистов кальциевых каналов является **амлодипин.**

Амлодипин проявляет ряд благоприятных клинических эффектов:

- обеспечивает равномерное, плавное гипотензивное действие в течение суток (без перепадов АД), предупреждает ночной подъем АД, который, как известно, является фактором риска развития инсульта;
- при назначении 1 раз в сутки сохраняет антиангинальный и антиишемический эффекты в течение 24 часов, нередко дольше; по антиангинальной и антиишемической активности не уступает β-адреноблокаторам; антиангинальный и антиишемический эффекты усиливаются при комбинации с β-адреноблокаторами;
- уменьшает агрегацию тромбоцитов;
- увеличивает длительность действия эндотелиального вазодилатирующего и антиагрегантного фактора оксида азота NO;
- амлодипин эффективно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, необходимость коронарной реваскуляризации, риск инсульта, необходимость госпитализации в связи со стенокардией, развитие СН) у больных АГ на 31% (исследование CAMELOT, 2004).

Амлодипин является метаболически нейтральным, не ухудшает, а даже улучшает липидные показатели. В исследованиях STOP – 2, NORDIL, INSIGHT, ALLHAT, HOT установлено, что амлодипин снижает инсулинорезистентность, уменьшает базальный и стимулированный глюкозой уровень инсулина, нормализует инсулиновый ответ на гликемическую нагрузку у больных с инсулинорезистентностью. В исследовании ASCOT на фоне лечения амлодипином отмечено снижение уровня триглицеридов на 0,3 ммоль/л, глюкозы – на 0,2 ммоль/л, креатинина сыворотки крови – на 5,3 мкмоль/л. Установлено также, что амлодипин достоверно снижает число новых случаев сахарного диабета. Таким образом, амлодипин оказывает положительное влияние на патогенетические факторы метаболического синдрома.

У пациентов, получающих амлодипин, общая сердечно-сосудистая смертность, частота развития острого ИМ и прогрессирования ИБС были значительно ниже, чем при приеме других антагонистов кальция.

С помощью внутрикоронарной эхографии доказано уменьшение прогрессирования коронарного атеросклероза и сонных артерий на фоне лечения амлодипином (исследование CAMELOT –Nissen S. E. и соавт. 2004, исследование PREVENT, 2000).

Терапия амлодипином за 2 недели до и в течение 4 недель после коронарной ангиопластики на 35% снижает суммарный риск неблагоприятных исходов, включая смерть, АКШ, ангиопластику (исследование CAPARES: Jorgensen B. и соавт., 2000).

Возможные побочные эффекты антагонистов Са: головные боли, головокружения, ощущение приливов, покраснение кожи; отеки голени, не связанные с СН; гиперплазия и разрыхление десен (редко); при лечении дигидропиридиновы-

Таблица 115.19. Показания к антагонистам кальция при МС.

Дигидропиридиновые препараты	Недигидропиридиновые препараты
- Изолированная систолическая АГ пожилых - АГ и ИБС (стенокардия, в том числе вазоспастическая), АГ и ГЛЖ - АГ и поражение периферических артерий - АГ и каротидный атеросклероз, в том числе стенозирующий с высоким риском инсульта (амлодипин, лерканидипин) - АГ и беременность - АГ у лиц негроидной расы - АГ на фоне ХОБЛ и БА - АГ на фоне СД и МС - АГ у больных, принимающих НПВП - АГ реноваскулярная - АГ при идиопатическом гиперальдостеронизме	- АГ и ИБС (стенокардия) - АГ и суправентрикулярная тахикардия - АГ и мигрень

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

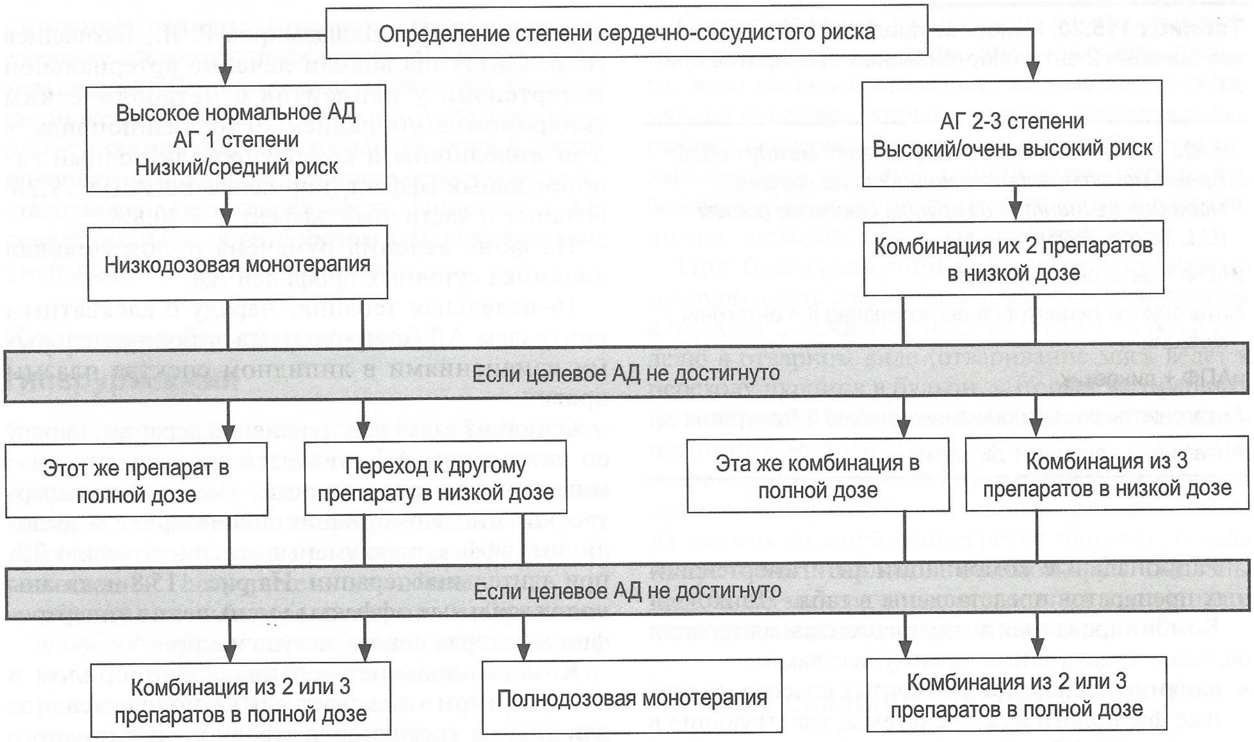


Рис. 115.7. Тактика монотерапии и комбинированной терапии для достижения целевого АД (Руководство по АГ, ESH/ESC, 2013).

ми антагонистами кальция возможно появление мышечной слабости (обычно при применении больших доз); при лечении верапамилом, дилтиаземом могут наблюдаться синусовая брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, прогрессирование сердечной недостаточности. Короткодействующие дигидропиридины (нифедипин) для перманентного лечения артериальной гипертензии практически не применяются в связи с рефлекторной активацией симпатической нервной системы, появлением тахикардии, повышением потребности миокарда в кислороде и возможным обострением ишемической болезни сердца. Для лечения ИБС короткодействующие антагонисты кальция противопоказаны.

Агонисты имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии.

Стимулируют имидазолиновые рецепторы продолговатого мозга, что приводит к снижению симпатоадреналовой активности и снижению АД. Кроме того, снижают активность РААС и уменьшают инсулинорезистентность и дислипидемию. Наиболее часто применяется моксонидин 0,2—0,4 мг в сутки.

Комбинированная терапия АГ (Европейские рекомендации по АГ, 2013)

Комбинированная гипотензивная терапия АГ наиболее показана в следующих ситуациях:

- АГ высокого и очень высокого риска;
- выраженное повышение АГ (160/100 мм рт. ст. и выше);
- АГ у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой или почечной патологией, сахарным диабетом, субклиническим поражением органов-мишеней даже при более низких уровнях АД;
- необходимость достижения более низких целевых уровней АД по сравнению с общей популяцией больных АГ.

В комбинированной терапии нуждаются около 75% пациентов с артериальной гипертензией (рис. 115.7).

Таблица 115.20. Наиболее предпочтительные комбинации 2 антигипертензивных препаратов при АГ

«В XXI веке комбинации соперничают между собой. Время монотерапии закончилось, по крайней мере для пациентов из группы высокого риска» (G.L.Bakris, 2005)
иАПФ + антагонист кальция
Антагонисты рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция
иАПФ + диуретик
Антагонисты рецепторов ангиотензина II + диуретик
Антагонист кальция + диуретик

Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов представлены в табл. 115.20.

Комбинированная антигипертензивная терапия обладает следующими преимуществами:

- влияние препаратов различных классов на разные физиологические системы, участвующие в регуляции АД;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- потенцирование антигипертензивных эффектов лекарств;
- увеличение числа ответивших на лечение до 70–80%;
- возможность более быстрого достижения целевого АД без увеличения количества побочных эффектов;
- ослабление побочных эффектов, поскольку применяют компоненты в более низких дозах.

Оптимальным вариантом комбинированной антигипертензивной терапии при МС является **комбинация лизиноприла и амлодипина.**

Абасова Л. И., Дашдамиров Р. Л., Бахшалиев А. Б. (2011) проводили лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом комбинацией 10 мг лизиноприла + 5 мг амлодипина и констатировали полный гипотензивный эффект (нормализация АД) у 79,2% больных и частичный эффект – у 20,8%.

На фоне лечения отмечена положительная динамика суточных профилей АД.

16-недельная терапия, наряду с адекватным контролем АД, сопровождалась положительными изменениями в липидном спектре плазмы крови.

Одной из задач гипотензивной терапии, наряду со снижением АД, является защита органов–мишеней и в первую очередь - уменьшение гипертрофии ЛЖ. Комбинация лизиноприла и амлодипина эффективно уменьшает гипертрофию ЛЖ при длительной терапии. На рис. 115.8 показаны положительные эффекты уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка при АГ.

Комбинированная терапия лизиноприлом и амлодипином оказывает также положительное влияние на состояние углеводного и липидного обмена и является оптимальным методом лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом.

Эффективна также **комбинация лизиноприла или лозартана с гидрохлортиазидом** у больных со стабильной артериальной гипертензией, но доза гидрохлортиазида не должна превышать 12,5 мг – 25 мг в сутки, такая доза является метаболически нейтральной.

Преимущественными показаниями к назначению такой комбинации при артериальной гипертензии являются следующие ситуации: изолированная систолическая АГ в пожилом возрасте; курящие пациенты с АГ; гиподинамичные пациенты с АГ; избыточная масса тела или

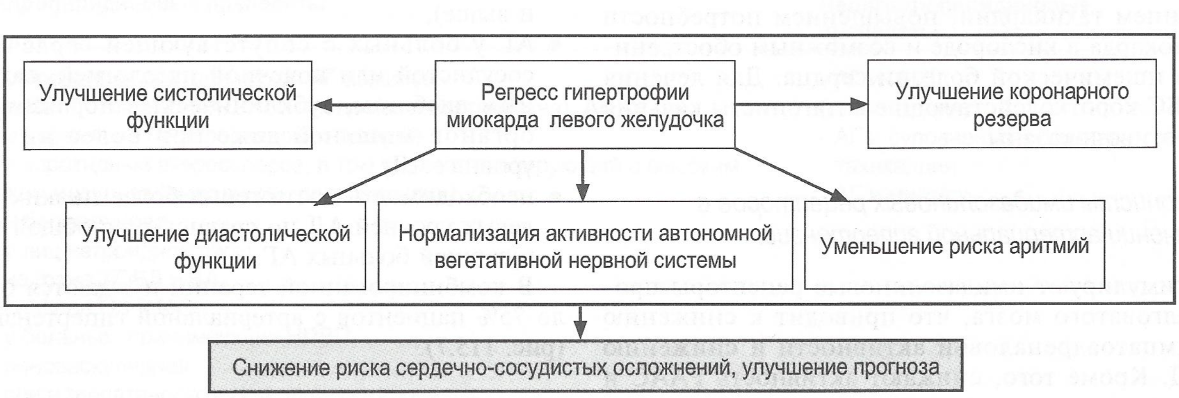


Рис. 115.8. Влияние уменьшения гипертрофии левого желудочка на сердечно-сосудистый риск.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

ожирение; наличие факторов, способствующих задержке жидкости; недостаточный эффект монотерапии иАПФ; повышение уровня АД на фоне уменьшения дневного диуреза; отсутствие ночного снижения АД; микроальбуминурия и другие признаки нефропатии; наличие сердечной недостаточности; метеозависимость пациентов с АГ; сочетание АГ с остеопорозом (гидрохлортиазид уменьшает экскрецию с мочой).

Коррекция бессимптомной гиперурикемии

Как было указано выше, при метаболическом синдроме часто наблюдается гиперурикемия, не сопровождающаяся клиническими проявлениями подагры, но несомненно предрасполагающая к ее развитию. Основными принципами лечения бессимптомной гиперурикеми являются:

- обязательное беспрекословное соблюдение здорового образа жизни, нормализация массы тела, диета с пониженным содержанием жиров и пуринов, категорическое прекращение употребления любых алкогольных напитков и пива, отказ от курения.
- обязательное включение в программу лечения АГ при метаболическом синдроме лозартана, обладающего урикозурическим эффектом и снижающего гиперурикемию. Лозартан можно рекомендовать также пациентам с гиперурикемией и нормальным артериальным давлением, титруя дозы препарата под контролем артериального давления.

В международных рекомендациях по диагностике и лечению подагры указывается, что специальное фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии для профилактики подагры, заболеваний почек или кардиоваскулярных событий не рекомендуется. К сожалению, в настоящее время уровни бессимптомной гиперурикемии, при которой следует проводить лечение аллопуринолом, снижающим синтез мочевой кислоты, пока не определены. В этой ситуации роль лозартана как препарата. способствующего снижению уровня мочевой кислоты в крови, еще более возрастает.

Для лечения гиперурикемии при метаболическом синдроме можно рекомендовать также настои листьев брусники, клюквенные морсы, полезно съедать в день как минимум 250 г вишен (они снижают гиперурикемию), может быть полезен растительный препарат урисан (внутрь по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3—4 недель), в состав которого входят экстракты корневища имбиря, куркумы, альпинии, ортосифона, травы хвоща полевого.

Следует отметить, что пациенту с гиперурикемией запрещаются следующие продукты: печень, мозги, мясо молодых животных, мясные копчености, мясные консервы, жирная, соленая, копченая рыба, рыбные консервы, бульоны мясные, рыбные, куриные, грибные, говяжий, свиной, кулинарный жир, бобовые, щавель, шпинат, цветная капуста, малина, инжир, шоколад, какао, крепкий чай, кофе.

При бессимптомной гиперурикемии можно рекомендовать следующие продукты: хлеб ржаной с отрубями; нежирное мясо не более 1—2 раз в неделю в отварном виде (отваривание мяса ведет к переходу пуринов в бульон, который употреблять нельзя); рыба 1—2 раза в неделю в отварном виде; нежирные молоко и кисломолочные продукты, творог; овощи в любой кулинарной обработке, за исключением соленых и маринованных; салаты из свежих овощей; винегреты; фрукты, блюда из гречневой, перловой, овсяной круп. Полезны щелочные минеральные воды, вода кипяченая с лимонным соком, отвары шиповника.

Лечение сахарного диабета типа 2

Метаболический синдром является важным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа. В этом разделе приводятся лишь основные принципы лечения сахарного диабета. Лечение СД 2 типа включает следующие основные направления.

- Диета с пониженным калоражем при избыточной массе тела и нормальным калоражем при нормальной массе тела с обязательным исключением из пищи легко всасывающихся углеводов (сахар, конфеты, мед, варенье, пирожные, торты, сладкие напитки и т. д.) и кондитерских изделий.
- Дозированная физическая нагрузка.
- Прекращение курения (является обязательным условием для всех больных, особенно при ретинопатии, нефропатии, нейропатии, синдроме диабетической стопы и других осложнений СД). При продолжении курения осложнения сахарного диабета прогрессируют.
- Обучение больных и самоконтроль сахарного диабета.
- Гипогликемизирующие средства:
 - пероральные гипогликемизирующие средства в качестве монотерапии;
 - комбинированная терапия пероральными гипогликемизирующими средствами с различными механизмами действия;
 - комбинированная терапия пероральными гипогликемизирующими средствами и инсулином;
 - монотерапия инсулином.

- Профилактика и лечение поздних осложнений СД 2 типа.
- Коррекция дислипидемии и лечение артериальной гипертензии.

Коррекция дислипидемии у больных метаболическим синдромом

Наличие дислипидемии (повышение содержания в крови общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов, снижение уровня ХС ЛПВП) является серьезным фактором риска развития атеросклероза артерий (сонных, периферических артерий нижних конечностей, ИБС, инсульта) у больных метаболическим синдромом и СД 2 типа и требует коррекции. Дислипидемия может быть как следствием, так и одной из причин развития инсулинорезистентности вследствие снижения инсулинозависимого транспорта глюкозы.

У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить стратификацию риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. При риске более 5% рекомендовано применение статинов или фибратов для достижения строгих целевых уровней показателей липидного обмена.

Больным МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

Оптимальные значения ХС ЛПНП в соответствии со степенью кардиоваскулярного риска представлены в табл. 115.21.

В 2013 г. опубликованы Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской Ассоциации сердца «Снижение холестерина крови для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых». В этих рекомендациях выделены 4 группы пациентов, которым обязательно показано назначение статинов вследствие максимальной пользы и снижения сердечно-сосудистого риска. Эти группы следующие:

- пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (ИБС, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий);
- пациенты с первичным повышением уровня ХС ЛПНП ≥ 5 ммоль/л;
- пациенты, страдающие СД в возрасте 40—75 лет с уровнем ХС ЛПНП 1,8—4,9 ммоль/л;
- пациенты без клинических проявлений атеросклероза и/или без СД с уровнем ХС ЛПНП

Таблица 115.21. Оптимальные значения липидных показателей плазмы (Европейские рекомендации по профилактике кардиоваскулярных заболеваний в клинической практике, 2016)

Клинические группы	ХС ЛПНП (моль/л)	ТГ (моль/л)
Очень высокий риск - Выявленное ССЗ с помощью инвазивных и неинвазивных методов (КАГ, радиоизотопные методы, стресс-ЭхоКГ, УЗИ сонных артерий), перенесенный ИМ, ОКС, сосудистая операция (ЧКВ, АКШ) и др. манипуляции по реваскуляризации, ИБС с периферической сосудистой недостаточностью - СД 1 и 2 типа с одним и более факторами сердечно-сосудистого риска и/или поражением органов-мишеней (микроальбуминурия) - Тяжелые формы ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 - Риск > 10% по SCORE	< 1,8 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП на ≥ 50% по сравнению с исходным уровнем	< 1,7
Высокий риск - Заметно повышенный единичный фактор риска, такой как семейная дислипидемия или тяжелая АГ - СД 1 или 2 типа, но без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или поражения органов-мишеней - Средней степени тяжести ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1, 73 м^2 - Риск фатальных ССЗ ≥ 5% и < 10% по SCORE	< 2,6 ммоль/л	< 1,7
Средний риск - Риск фатальных ССЗ ≥ 1% и < 5% по SCORE	< 3,0 ммоль/л	< 1,7
Низкий риск - Риск фатальных ССЗ < 1% по SCORE	< 3,0 ммоль/л	

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

1,8–4,9 ммоль/л в возрасте 40–75 лет и имеющие сердечно-сосудистый риск ≥ 7,5% в течение ближайших 10 лет.

В указанных американских рекомендациях 2013 г. приводятся также режимы высокоинтенсивной (высокие дозы статинов), умеренноинтенсивной (умеренные дозы статинов) терапии и терапии низкими дозами статинов (табл. 115.22).

Большинству пациентов с метаболическим синдромом показаны режимы высокоинтенсивной или умеренноинтенсивной статинотерапии.

Основными принципами лечения дислипидемий являются:

- гипохолестериновая диета – (количество холестерина < 200 мг в сутки, количество пищевых волокон около 40 г в сутки, 400–500 г овощей и фруктов в сутки, исключение продуктов жирных и богатых холестерином, употребление рыбы); физическая активность, прекращение курения и употребления алкоголя);
- статины;
- при выраженной гипертриглицеридемии, не снижающейся на фоне применения гипохолестериновой диеты и статинов, проводится лечение фенофибратом;
- при недостаточной эффективности статинотерапии добавляется лечение ингибитором всасывания холестерина в кишечнике эзетимибом.

Статины ингибируют фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), вследствие чего снижается синтез холестерина в печени и его внутриклеточное содержание, увеличивается в гепатоцитах количество мембранных рецепторов к ЛПНП; эти рецепторы связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП, тем самым снижая концентрацию холестерина в крови. Кроме того, статины обладают важными плейотропными эффектами, в частности, нормализуют функцию эндотелия, проявляют противовоспалительное действие, стабилизируют покрышку атеросклеротической бляшки, предупреждают ее травматизацию. снижают риск тромбоза, обладают антиишемическим влиянием на миокард, способствуют уменьшению гипертрофии миокарда левого желудочка. В настоящее время убедительно доказана способность статинов тормозить прогрессирование и уменьшать выраженность атеросклеротического поражения артерий, в том числе сонных и коронарных.

В исследовании METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness an Evalution of Rosuvastatin) проводилось лечение **розувастатином** в дозе 40 мг/сут в течение 2 лет пациентов среднего возраста с увеличением ХС ЛПНП (в среднем 3,96 ммоль/л) и с начальными признаками атеросклероза. Средний возраст пациентов 57 лет, 22% курили, у 20% была АГ. Установлено, что атеросклероз сонных артерий перестал прогрессировать, а в некоторых сегментах общей сонной артерии отмечено обратное его развитие (с помощью УЗИ анализировалась толщина интима-медиа сонных артерий, отмечено уменьшение на 0,0014 мм/год). Достигнут уровень ХС ЛПНП- 2,01 ммоль/л (снижение на 49%).

Исследование ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound–Derived Coronary Atheroma Burgen) показало возможность розувастатина вызывать умеренную регрессию коронарного атеросклероза. Уменьшение содержания ХС ЛПНП (в среднем до 1,6 ммоль/л) с помощью розувастатина в дозе 40 мг в течение 2 лет вызывало статистически значимую регрессию атеросклеротической бляшки. В исследовании ASTEROID в качестве контроля применялся метод внутрикоронарного УЗИ высокого разрешения. У 507 больных из 53 центров США, Канады, Европы и Австралии исследования

Таблица 115.22. Статины и их дозы в различных режимах терапии

Высокоинтенсивная статинотерапия	Умеренноинтенсивная статинотерапия	Терапия низкими дозами статинов
Снижение ХС ЛПНП ≥ 50%	*Снижение ХС ЛПНП от 30 до 50%*	*Снижение ХС ЛПНП < 30%*
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40-80 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг	Симвастатин 10 мг Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг Питавастатин 1 мг
Пациенты с ИБС ≤ 75 лет – высокоинтенсивная терапия	*Пациенты с ИБС > 75 лет – умеренно интенсивная терапия*	

Таблица 115.23. Сравнительная эффективность статинов в снижении ХС ЛПНП (С.В.Шалаев и соавт., 2010)

Розувастатин, мг/сут	Аторвастатин, мг/сут	Симвастатин, мг/сут	Ловастатин, мг/сут	Правастатин, мг/сут	Флувастатин, мг/сут	Снижение ХС ЛПНП, в % от исходного
		10	20	20	40	27
	10	20	40	40	80	34
5	20	40	80			41
10	40	80				48
20	80					52
40						58

проводились с интервалом в 24 мес. Отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 53,2%, выросло содержание ХС ЛПВП на 14,7%.

В месте наибольшего сужения коронарной артерии объем бляшки уменьшился на 6,1 мм^3 (p< 0,001), а средний нормализованный общий объем атеромы снизился на 6,8% (p< 0,001).

Установлено, что для остановки атерогенеза следует достигать уровня ХС ЛПНП не выше 1,8 ммоль/л, а для обратного развития атеросклероза следует снижать уровень ЛПНП в крови до 1,6 ммоль/л (Nissen, 2006) или на ≥. 50% от исходного.

В настоящее время сообщается о способности статинов тормозить старение сосудов (артерий). Программа раннего старения сосудов может быть заложена еще во внутриутробном периоде жизни.

Самый главный признак старения артерий – повышение их жесткости, что проявляется увеличением скорости распространения пульсовой волны.

Жесткость артерий повышается за счет отложения в стенке артерий кальция, увеличения количества коллагена, уменьшения эластина, повышенной проницаемости эндотелия, увеличения активности фибробластов и макрофагов, трансформирующего фактора роста β. Повышение жесткости артерий способствует развитию атеросклероза.

Старение организма в целом и артерий в том числе связано с укорочением концевых участков хромосом – теломер. При очень резком укорочении теломер клетка перестает делиться и теряет жизнеспособность. Статины уменьшают жесткость артериальной стенки и снижают риск укорочения теломер при ИБС (С. В. Черняк и соавт., 2014).

Наиболее часто в клинической практике для коррекции дислипидемий применяются аторвастатин и розувастатин, причем розувастатин является наиболее эффективным и безопасным (табл. 115.23).

Дозы розувастатина назначаются индивидуально. Препарат принимается 1 раз в сутки в любое время.

Начальная доза 5 мг – рекомендуется пожилым пациентам старше 70 лет; при почечной недостаточности средней степени тяжести (клиренс креатинина 30 мл/мин); пациентам, ранее не принимавшим статины; пациентам, имевшим ранее поражение печени или имеющим в настоящее время небольшое повышение в крови уровня трансаминаз; пациентам, плохо переносившим лечение другими статинами.

Доза розувастатина 5 мг может снизить уровень ХС ЛПНП на 41–45% по сравнению с исходным уровнем.

Начальная доза 10 мг – является стандартной дозой для большинства пациентов, обычно эта доза в последующем становится поддерживающей. Доза РОЗУКАРДА 10 мг может снизить уровень ХС ЛПНП на 48% по отношению к исходному уровню.

Последующая доза 20 мг – обычно рекомендуемая доза с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с тяжелой дислипидемией и высоким кардиоваскулярным риском. Доза розувастатина 20 мг может снизить уровень ХС ЛПНП на 52–55% по отношению к исходному уровню.

Последующая (она же и максимальная) доза 40 мг – рекомендуется при хорошей переносимости препарата пациентам, которые не достигли целевого уровня ХС ЛПНП на дозе 20 мг. Доза розувастатина 40 мг снижает уровень ХС ЛПНП на 58–60%.

Перед началом лечения статинами необходимо проверить уровень в крови АЛТ, АСТ, билиру-

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

бина, КФК, обсудить с пациентом особенности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, убедить в необходимости статинотерапии и решить вопрос о целевом уровне ХС ЛПНП и начальной дозе препарата.

Увеличение дозы статина производится постепенно, каждые 6–8 недель до достижения целевого уровня ХС ЛПНП под контролем АЛТ и КФК.

При достижении целевого уровня продолжать лечить прежней дозой, повторный анализ крови через 4–6 недель, затем через 3 месяца, в дальнейшем при хорошей переносимости препарата 1 раз в 6 месяцев. Если уровень ХСЛПНП ниже 1,8 ммоль/л или уровень ОХ ниже 3,6 ммоль/л, то дозу препарата можно уменьшить и постепенно дойти до поддерживающей (обычно 10 мг, иногда 20 мг).

При повышении аланиновой трансаминазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы лечение розукардом следует приостановить. При повышении КФК (креатинфосфокиназы) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы лечение следует прекратить. При менее выраженном повышении уровня КФК в крови можно снизить дозу розукарда и продолжить его прием, контролируя содержание КФК в крови.

Еще раз необходимо подчеркнуть, что указанные побочные эффекты при лечении розувастатином бывают очень редко.

Аторвастатин назначается в стартовой дозе 20-40 мг с постепенным повышением дозы до 80 мг в сутки, если на прежних дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП.

Коррекция гипертриглицеридемии

Гипертриглицеридемия характерна для метаболического синдрома и СД.

Патологическая роль гипертриглицеридемии заключается в следующем:

- участвует в развитии и прогрессировании атеросклероза и его различных клинических проявлений, в первую очередь ИБС;.
- способствует развитию и прогрессированию резистентности к инсулину и развитию и прогрессированию сосудистых осложнений СД;
- способствует развитию жировой болезни печени (жирового гепатоза и стеатогепатита), который может прогрессировать в цирроз печени;
- способствует развитию острого и обострению хронического. панкреатита, особенно при уровне ТГ > 10 ммоль /л;
- угнетает фибринолиз и способствует повышению свертывающей активности крови;
- участвует в развитии болезни Альцгеймера;
- ассоциируется с АГ, преэклампсией.

Предложено разделить уровень ТГ на четыре группы в контексте риска ССЗ:

1) нормальный (< 1,7 ммоль /л);
2) пограничный (1,7–2,3 ммоль /л);
3) высокий (2,3–5,6 ммоль /л);
4) очень высокий (> 5,6 ммоль /л).

Основными мероприятиями по снижению гипертриглицеридемии являются: здоровый образ жизни, диета, режим физической активности, нормализация массы тела, применение фенофибрата трайкора, лечение омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами.

Диета со сниженным потреблением насыщенных жиров и ХС приводит к снижению уровня общего ХС на 0,52 ммоль /л, ТГ на 0,45 ммоль/л и повышению уровня ХС ЛПВП на 0,13 ммоль/л.

Необходимо прекратить курение. Курение повышает уровень ТГ на 0,15 ммоль/л и снижает уровень ХС ЛПВП на 0,09 ммоль /л с каждыми 20 выкуренными сигаретами.

Следует прекратить употребление алкоголя. Избыточное потребление алкоголя признано одной из наиболее частых причин ГТГ. Прием алкоголя увеличивает уровень ТГ в среднем на 0,11 ммоль/л на каждые 23 г алкоголя.

Необходим режим физической активности. Степень влияния на липиды зависит от характера нагрузки. Прогулка длительностью более 6000 шагов в день снижает уровень ТГ на 0,11 ммоль/л и повышает уровень ХС ЛПВП на 0,08 ммоль/л, тяжелая физическая нагрузка (бег или плавание) – на 0,11 и 0,13 ммоль/л, соответственно на каждые 300 ккал нагрузки.

Особенности диеты при гипертриглицеридемии:

- при тяжелой гиперхиломикронемии рекомендуется снизить потребление жиров в общем объеме пищи до 10–15% (приблизительно 15–20 г/сут) с ограничением насыщенных, ненасыщенных и комбинированных жиров;
- при умеренной гипертриглицеридемии ограничение потребления насыщенных и комбинированных жиров и увеличение аэробной нагрузки может привести к снижению уровня ТГ;
- потребление углеводов в суточном рационе должно составлять 55–60%, белков – 15–20%, тогда как потребление жиров, в том числе и насыщенных, не должно превышать 30 и 7% соответственно. Приблизительно у 25% пациентов отмечается нормализация показателей ТГ в результате соблюдения диеты и снижения веса;
- омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты следует употреблять в количестве 2–4 г в

сутки в виде рыбы и препаратов, содержащих эти кислоты (например, омакор в капсулах по 1000 мг 2—3 капсулы в сутки).

При отсутствии эффекта от указанных мероприятий проводится лечение фенофибратом трайкором по 1 таблетке 145 мг 1 раз в день. Трайкор активирует липопротеиновую липазу плазмы и печени и ферменты, участвующие в гидролизе хиломикронов, ЛПОНП, ЛППП, что ведет к снижению их уровня и ТГ в крови. Кроме того, также повышает ХС ЛПВП вследствие усиления синтеза апопротеинов А — I и А — II.

В определенной степени статины также снижают уровень триглицеридов в крови. При отсутствии эффекта от вышеприведенных мероприятий и высоком уровне триглицеридов в крови возможно комбинированное лечение статинами (лучше розувастатином) и фенофибратом трайкором. Такая комбинация считается безопасной, но все-таки возможно увеличение риска миопатии. В ходе лечения трайкором следует контролировать состояние печени, возможно увеличение уровня аминотрансфераз в крови, при выраженном их увеличении следует лечение трайкором приостановить. При комбинированной терапии статинами и трайкором следует часто контролировать содержание креатинфосфокиназы в крови.

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

Предметный указатель

IPEX-синдром 2
L-тироксин, при первичном гипотиреозе 252, 253-255
MELAS синдром 319
α-адреноблокаторы, при феохромоцитомовом кризе 390
α-метилдопа, АГ при сахарном диабете 199
α-метилпаратирозин, при феохромоцитоме 395
β-адреноблокаторы
- при артериальной гипертензии 140
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 487
- при подостром тиреоидите 273
- при тиреопатии интерферон-индуцированной 238
- при тиреотоксическом кризе 248
- при феохромоцитоме 395
- при феохромоцитомовом кризе 391

А
абергин, при акромегалии 406
авастин, при диабетической ретинопатии 186
адверзутен, при феохромоцитомовом кризе 391
Аддисона болезнь 353
аденома
- тиреотоксическая 232
- фолликулярная щитовидной железы, лечение 304
аденомэктомия транссфеноидальная
- при болезни Иценко-Кушинга 337
- при гиперпролактинемии 426
адипонектин 55, 66
адреналэктомия односторонняя, при синдроме Иценко-Кушинга 343
адренолейкодистрофия 354
- клинические формы 355
акарбоза 94, 135
аквадетрим, при гипопаратиреозе 328
акромегалия
- алгоритм лечения 408
- диагностические критерии 398-399
- диспансерное наблюдение 408
- заболеваемость 397
- изолированная семейная 398
- лечение 397
-- аналогами соматостатина 401
- лучевая терапия 407
- хирургическое лечение 400
- цели лечения 399
- этиология 397
актовегин, при нейропатии 160
актрапид НМ, при коме кетоацидотической 207
албиглутид 87
алгоритм
- Американской ассоциации клинических эндокринологов 111
- Американской диабетологической ассоциации 108
- ведения пациентов с СД 2 типа 103
- Европейской ассоциации по изучению СД 108
- Международной ассоциации диабета 107
- Российской ассоциации эндокринологов 103
Алгроува синдром 357
алендронат, при гиперпаратиреозе 310
аллергия на инсулин 46
алмагель, при вторичном гиперпаратиреозе 312
алоглиптин 93
алотендин, АГ при сахарном диабете 200
алпростан, при диабетической стопе 181
Алстрема синдром 438
альбарел, АГ при сахарном диабете 199
альдактон, при идиопатическом гиперальдостеронизме 349
альдостерома 345
- лечение 350
альфа-D3-Тева, при гипопаратиреозе 328
альфакальцидол
- при вторичном гиперпаратиреозе 313
- при гипопаратиреозе 328
альфа-липоевая кислота 152
- при эректильной дисфункции 175
алюмаг, при вторичном гиперпаратиреозе 312
амарил 77, 135
амарил М 96
амилин 57, 95
амилорид, при идиопатическом гиперальдостеронизме 350
аминалон, при гипогликемической коме 220
аминокислот препараты, при надпочечниковом кризе 371
амиодарон 234
амитриптилин, при болевом синдроме 162
амлесса 200
- при артериальной гипертензии 140
амлодипин
- АГ при сахарном диабете 196
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 487, 488
амрилан НЛ, АГ при сахарном диабете 200
амфепрамон, при ожирении 450
аналгин, при тиреотоксическом кризе 249
анальгетики центральные, при болевом синдроме 164
анаприлин
- АГ при сахарном диабете 197
- при диффузном токсическом зобе 227
- при тиреотоксическом кризе 248, 249
- при феохромоцитомовом кризе 391
андриол
- при гипогонадизме первичном 433
- при эректильной дисфункции 174
андрогель
- при гипогонадизме первичном 433
- при эректильной дисфункции 174
андропатч, при гипогонадизме первичном 433
анестетики местные, при болевом синдроме 165
анорхизм 429
антагонисты кальция
- АГ при сахарном диабете 195
- при артериальной гипертензии 139
антагонисты рецепторов ангиотензина
- АГ при сахарном диабете 195
- применение при артериальной гипертензии 139
антиагреганты, при диабетической стопе 181
антибиотики, при диабетической стопе 178
антигипергликемические препараты 63
антидепрессанты
- при болевом синдроме 162
антидиуретический гормон
- недостаточность абсолютная 409
- недостаточность относительная 410
антикоагулянты, при диабетической стопе 181
антиконвульсанты, при болевом синдроме 163
апидра 40
апровель, АГ при сахарном диабете 195
аралии настойка 113
аранесп, при анемии 145
аредиа, при гиперпаратиреоидном кризе 317
арифам, АГ при сахарном диабете 200
артериальная гипертензия 472
- при метаболическом синдроме 489
- лечение 479-480
-- предпочтительные препараты 482
- формула эффективного лечения 479
артериальное давление
- значения 472
- уровни 472
- целевые уровни 481
артропатия Шарко 179
арфазетин 114
аспирин, антиагрегантная терапия 146, 147

атаканд, АГ при сахарном диабете 195
аторвастатин
- лечение дислипидемии при метаболическом синдроме 493
- применение при дислипидемии 142
аутоиммунный полиэндокринный синдром, типы 354

Б
баета 83-84, 136
базальный энергетический баланс 16
бальнеотерапия, при диабетической нейропатии 168
Баракат синдром 319
Барде-Бидли синдром 438
Бартера синдром 351
Батлера раствор, при коме кетоацидотической 211
бевацизумаб, при диабетической ретинопатии 186
белвик, при ожирении 450
бенфотиамин, при нейропатии 155
берлитион, при нейропатии 153
бесплодие при вторичном гипогонадизме, лечение 436
бигуаниды 64
бисопролол
- АГ при сахарном диабете 197
- при вегетативной нейропатии 172
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 487
бисфосфонаты
- при гиперпаратиреозе 310
- при гиперпаратиреоидном кризе 317
болезнь
- Аддисона 353
- Грейвса-Базедова 221
- Зимерлинга-Кройцфельда 354
- Иценко-Кушинга 334, 335
-- лечение 337-341
-- лучевая терапия 338
- Реклингаузена 386
- Симмондса 418
- Шиена 418
бонафос, при гиперпаратиреоидном кризе 317
бонвива, при гиперпаратиреозе 310
бонвива, при гиперпаратиреоидном кризе 317
Брока формула 17
бромокриптин 110
- при акромегалии 406
- при гиперпролактинемии 425
бромокриптина мезилат 97
бромэргон
- при акромегалии 406
- при гиперпролактинемии 425
бупропион, при ожирении 452, 457
бускопан, при вегетативной нейропатии 171

В
вазомирин, при несахарном диабете 411
вазопростан, при диабетической стопе 181
валсартан, АГ при сахарном диабете 195
вальсакор, АГ при сахарном диабете 200
варденафил, при эректильной дисфункции 175
Вейса симптом, при гипопаратиреозе 322
велаксин
- при болевом синдроме 162
- при ожирении 457
велосулин, для коррекции гипергликемии 204
велхол 97
венлафаксин
- при ожирении 457
- при болевом синдроме 162
верапамил
- АГ при сахарном диабете 196
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 487
Вермера синдром 306
верошпирон, при идиопатическом гиперальдостеронизме 349
Весел Дуо Ф
- для коррекции проницаемости почечного фильтра 146
- при диабетической ретинопатии 188
виагра, при эректильной дисфункции 175
вивансе, при ожирении 458
вигантол, при гипопаратиреозе 328
видеин 3, при гипопаратиреозе 328
виктоза 84-86
вилдаглиптин 89-90, 136
випидия 93
вискен, АГ при сахарном диабете 197
витамин D, при гипопаратиреозе 325, 327
витамины группы В нейротропные, при нейропатии 155
витрум Остеомаг, при гипопаратиреозе 329
витрэктомия, при диабетической ретинопатии 183, 187
вобэнзим, при диабетической ретинопатии 188
воканамет 97
Вольфа-Чайкова эффект 258

Г
габапентин, при болевом синдроме 163
галвус 89-90, 136
галвусмет 90
галега 114
галоперидол, при тиреотоксическом кризе 249
ганатон, при вегетативной нейропатии 171
гемитон, АГ при сахарном диабете 199
гемоглобин гликированный 9
гемодиализ
- при гиперлактацидемической коме 217
- при ХБП 148
гемосорбция
- при аутоиммунной офтальмопатии 285
- при тиреотоксическом кризе 250
генсулин Р, при коме кетоацидотической 207
гепарин, при гиперосмолярной коме 214-215
гигантизм 397
гидрокортизон
- при вирильной форме дефицита 21-гидроксилазы 381
- при гипопитуитарном кризе 419
- при липоидной гиперплазии надпочечников 376
- при надпочечниковом кризе 370
- при первичной надпочечниковой недостаточности 360
- при хронической надпочечниковой недостаточности 360
гидрокортизона гемисукцинат
- при гипотиреоидной коме 268
- при тиреотоксическом кризе 247, 249
гидрохлортиазид
- АГ при сахарном диабете 198
- при несахарном диабете почечном 413
гизаар, АГ при сахарном диабете 200
гиперальдостеронизм
- вторичный 345
-- лечение 351-352
- идиопатический 345
-- лечение 349
- первичный
-- диагностические пробы 348
-- клиника 346
-- лабораторные исследования 347
-- лечение 349, 350, 351
-- патогенез 346
-- причины 345
- семейный 345
- лечение 345
гипербарическая оксигенация, при диабетической нейропатии 168
гипергликемия
- постпрандиальная 64
- утренняя натощаковая 39
- хроническая 127
гиперкортицизм
- функциональный 334
- клинические проявления 334-335
- экзогенный 334
- эндогенный 334
гиперкортицизма синдром 334
гиперпаратиреоз
- вторичный 306
-- лечение 311-312
-- показания к операции 314
- первичный 306, 307
-- классификация 307-308
- третичный 306
- висцеропатическая форма 308-309
- диагностика 309
- консервативная терапия 310
- костная форма 308
- лечение 306
- показания к операции 310
гиперпролактинемии синдром
- диагноз 422
- клиника 422
- лечение 421, 424
- причины 422
- хирургическое лечение 426
- этиология и патогенез 421
гиперпролактинемия 422
гипертензия артериальная 472
- клинические особенности при СД 190
- лечение
-- при СД 140, 189, 192-193

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- патогенез при СД 190
- причины при СД 189
гипертиреоз гестационный 242
гипертриглицеридемия при метаболическом синдроме, коррекция 495
гиперурикемия 474-475
- при метаболическом синдроме, коррекция 491
гипоальдостеронизм изолированный 366
гипогликемия 45
гипогонадизм
- вторичный
-- лечение 435
-- у женщин 417
-- у мужчин 417
- мужской
-- клинические проявления
--- у взрослых 432
--- у подростков 432
-- первичный, лечение у взрослых мужчин 432
-- смешанный 431
-- гипергонадотропный (первичный) 429
-- гипергонадотропный (первичный)
--- врожденный 429
--- приобретенный 430
-- гипогонадотропный (вторичный) 430
--- врожденный 430
--- приобретенный 431
-- лечение 429
-- формы 429
-- этиология и патогенез 429
гипокальциемия острая 331
гипокортицизм
- вторичный 417
- центральный 365-366
- заместительная терапия при аутоиммунных полиэндокринных синдромах 365
гипокортицизма синдром, лечение 353
гипопаратиреоз
- клинические формы 320-321
- латентные формы 322
- лечебная программа 323
- лечебное питание 323
- лечение 318
- лечение у беременных 331-333
- патогенез 320
- этиология 318
гипопитуитаризм
- вторичный 415, 416
- первичный 415
- приобретенный 415-416
- клинические проявления 416
гипопитуитаризма приобретенного синдром, лечение 415, 417
гипопитуитарная кома 418
гипопитуитарный криз 418-419
гипотиреоз 251
гипотиреоз
- амиодарон-индуцированный, лечение 258
- вторичный 417
- первичный 251
-- манифестный 252
-- осложненный 252
-- субклинический 252
-- заместительная терапия 252
-- лечение 251
-- степени тяжести 252
- периферический 251
- после родов, лечение 266
- при беременности, лечение 264
- при планировании беременности, лечение 265
- субклинический
-- диагностика 260
-- клиника 259
-- лечение 259, 261
- центральный 251
-- особенности лечения 257
- этиология 251
гипотиреоидная кома, лечение 267-270
гипофиза аденомы, при болезни Иценко-Кушинга 336
гистохром, при диабетической ретинопатии 188
глибенкламид 73-76, 135
глибомет 96
глизет 95
гликвидон 78, 134
гликемический индекс 28
гликлазид 76-77, 135
гликсамби 97
глимекомб 96
глимепирид 77, 135
глиниды 80, 81
глипизид 78
глитазоны 70-73
глифлозины 97, 136
глулизин 40
глюкагон, при гипогликемической коме 219
глюкобай 94
глюкованс 96
глюкозотоксичность 58
глюкозы раствор, при гипогликемической коме 219
глюкокортикоиды
- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 236
- при гипотиреоидной коме 268
- при надпочечниковом кризе 370
- при подостром тиреоидите 272
- при синдроме Иценко-Кушинга 343
- при аутоиммунной офтальмопатии 281, 283
- при гиперпаратиреоидном кризе 317
- при тиреотоксическом кризе 247
глюкофаг, при ожирении 455
глюкофаж лонг 69-70
- при ожирении 455
глюренорм 78, 134
глютаминовая кислота, при гипогликемической коме 220
гонадотропин хорионический, при гипогонадизме вторичном 435
гонал Ф, при гипогонадизме вторичном 435
Гордона синдром 368
Горлина синдром 86, 306, 307
гормон роста дефицит, клиника 416
гормоны тиреоидные, при гипотиреозе первичном 252
Гофмана симптом, при гипопаратиреозе 322
ГПП-1 (глюкагоноподобный полипептид-1) 82
Грейвса-Базедова болезнь 221
грелин 440
гуанабенз, АГ при сахарном диабете 199
гуанфацин, АГ при сахарном диабете 199
гутрон, при вегетативной нейропатии 172

Д
дайнепо, при анемии 145
дапаглифлозин 97
дарбопоэтин-альфа, при анемии 145
де Кервена тиреоидит подострый вирусный 271
дебридат, при вегетативной нейропатии 172
дека-дураболин, при хронической надпочечниковой недостаточности 363
дексаметазон
- при вирильной форме дефицита 21-гидроксилазы 381
- при гипогликемической коме 220
- при первичной надпочечниковой недостаточности 360
- при тиреотоксическом кризе 247
дексфенфлурамин, запрещен при ожирении 458
Дель Кастильо синдром 429
демсер, при феохромоцитоме 395
деносумаб
- при гиперпаратиреозе 310
- при гиперпаратиреозе 311
десмопрессин, при несахарном диабете 411, 412, 413
детемир 41, 42, 43
дефицит 21-гидроксилазы
- вирильная форма 380
-- диагностика 380
-- лечение 381
- неклассическая форма 382
- сольтеряющая форма 379
-- лечение 379
джардинс 97
джентадуэто 93
диабет
- липоатрофический 1, 7
- несахарный
--врожденный семейно-наследственный 410
-- и беременность 414
-- почечный 410
--- врожденный 410
--- приобретенный 410
--- особенности лечения 413
-- приобретенный 409
-- центральный гипоталамо-гипофизирный 409
-- клиника 410-411

-- лечение 409, 411
-- этиология 409
диабетическая автономная вегетативная нейропатия 169
диабетическая нейропатия 148
диабетическая нефропатия 128
диабетическая ретинопатия, лечение 183
диабетической стопы синдром
- клинические формы 176
- лечение 176
- профилактика 182
диабетон МВ 76, 135
диадеон 76, 135
диализ, при гиперпаратиреоидном кризе 317
дигидротахистерол, при гипопаратиреозе 328
дигоксин, при тиреотоксическом кризе 249
Ди-Джорджи синдром 319
дилатренд, АГ при сахарном диабете 197
дилтиазем
- АГ при сахарном диабете 196
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 487
димедрол, при тиреотоксическом кризе 249
диован, АГ при сахарном диабете 195
диосмектит, при вегетативной нейропатии 171
дислипидемии коррекция 166
- при диабетической ретинопатии 184
- при метаболическом синдроме 492
дистигмина бромид, при парезе мочевого пузыря 176
диуреза форсированного метод, при гиперпаратиреоидном кризе 316
диуретики
- АГ при сахарном диабете 198
- тиазидные, неблагоприятное влияние на углеводный обмен 193
- при артериальной гипертензии 139
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 486
диферелин, при вирильной форме дефицита 21-гидроксилазы 381
диффузный токсический зоб 221
дицетел, при вегетативной нейропатии 171
диэтилпропион, при ожирении 450
доксазозин
- АГ при сахарном диабете 199
- при феохромоцитоме 395
- при феохромоцитомовом кризе 391
домперидон, при вегетативной нейропатии 171
Донохью синдром 7
допегит, АГ при сахарном диабете 199
допмин
- при гиперлактацидемической коме 217
- при гипопитуитарном кризе 420
- при коме кетоацидотической 211
- при надпочечниковом кризе 371
- при тиреотоксическом кризе 248
достинекс
- при акромегалии 407
- при болезни Иценко-Кушинга 339
- при гиперпролактинемии 424
дофаминовых рецепторов агонисты
- при акромегалии 406-407
- при гиперпролактинемии 424-426
дроперидол
- при тиреотоксическом кризе 249
- при феохромоцитомовом кризе 391
дротаверин, при вегетативной нейропатии 171
дулаглутид 87
дулоксетин, при болевом синдроме 162
дюспаталин, при вегетативной нейропатии 171

Ж
железа препараты, при анемии 143
женьшеня настойка 113
- при эректильной дисфункции 176

З
земплар
- коррекция метаболизма 146
- при вторичном гиперпаратиреозе 313
Зимерлинга-Кройцфельда болезнь 354
зимулти, запрещен при ожирении 458
зоб диффузный
- токсический 221
-- при беременности, хирургическое лечение 242
-- консервативная терапия 221
-- лечение β-адреноблокаторами 226
-- показания к операции 229
-- предоперационная подготовка 230
-- противопоказания к операции 231
-- пусковые факторы 221
-- распространенность 221
-- хирургическое лечение 229-231
-- хирургическое лечение, после операции 231
-- цели лечения 221
- эндемический 294
-- и беременность 297
-- классификация 295
-- лечение 295, 297
-- показания к операции 298
- эутиреоидный 293-294
-- патогенез 294
зоб многоузловой токсический 232
- оперативное лечение 234
зоб узловой 233
- коллоидный, лечение 301, 302
- ведение беременности 304
- лечение 300, 305
- морфологические формы 300
- обследование 300-301
- оперативное лечение 234
- показания к операции 303
золедронат, при гиперпаратиреоидном кризе 317
зомета, при гиперпаратиреоидном кризе 317

И
ибандронат
- при гиперпаратиреозе 310
- при гиперпаратиреоидном кризе 317
ибупрофен, при несахарном диабете почечном 413
иглорефлексотерапия, при диабетической нейропатии 168
идеос, при гипопаратиреозе 329
изолипан, запрещен при ожирении 458
иммуновенин, при аутоиммунной офтальмопатии 284
иммуноглобулина препараты, при аутоиммунной офтальмопатии 284
имодиум, при вегетативной нейропатии 171
импаза, при эректильной дисфункции 176
инвокана 97
ингаляционный инсулин 51
ингибиторы α-глюкозидаз 94, 135
ингибиторы альдозредуктазы, при нейропатии 161
ингибиторы АПФ
- АГ при сахарном диабете 194
- при артериальной гипертензии 139
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 482
ингибиторы конечных продуктов гликирования, при диабетической нейропатии 169
ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа 97
ингибиторы протеинкиназы С, при диабетической нейропатии 169
ингибиторы ФДЭ-5, при эректильной дисфункции 175
ингибиторы эндотелиального фактора роста сосудов
- при диабетической ретинопатии 183, 185
индапамид
- АГ при сахарном диабете 198
- при артериальной гипертензии 140
индапамид-ретард, АГ при сахарном диабете 198
индекс массы тела 15
индекс НОМА 56
индерал
- АГ при сахарном диабете 197
- при диффузном токсическом зобе 227
индометацин, при несахарном диабете почечном 413
инкретин-модифицирующая терапия 82
инкретины 82, 83
инспра, при идиопатическом гиперальдостеронизме 350
инсулин актрапид, для коррекции гипергликемии 204
инсулин гларгин 41
инсулин лизпро 40
инсулин, генетические дефекты действия 6
инсулина антагонисты 54-55
инсулина препараты 39-44
инсулин-аспарт 40
инсулин-деглудек 44
инсулинорезистентность 46, 53
- генетические факторы 463
- и артериальная гипертензия 468
- и атеросклероз 469
- и дислипидемия 469

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- и нарушение гемостаза 471
- и эндотелиальная дисфункция 470
- избыток питания 464
- механизмы развития 463
- низкая физическая активность 464
- роль висцерального ожирения 465
- типа А 1
инсулинотерапия 33, 34-39
- базис-болюсная 35, 36, 37
- интенсивная 36, 37
- новые технологии 51
- побочные эффекты 45
- помповая 48
- при гиперлактацидемической коме 216-217
- при гиперосмолярной коме 214
- при кетоацидотической коме 207
- СД 2 типа 98
-- постоянная 98
--- 1-й этап 100
--- 2-й этап 101
--- 3-й этап 101
инсулрап, для коррекции гипергликемии 204
инсуман рапид, при коме кетоацидотической 207
интерлейкин-6 56
интерфероны 236
интраглобин, при аутоиммунной офтальмопатии 284
интрив, при болевом синдроме 162-163
инфликсимаб, при аутоиммунной офтальмопатии 288
ипидакрин
- при нейропатии 159-160
- при парезе мочевого пузыря 176
ирбесартан, АГ при сахарном диабете 195
итоприд, при вегетативной нейропатии 171
Иценко-Кушинга болезнь 334, 335
Иценко-Кушинга синдром 334, 341

Й
йод неорганический 221
йод радиоактивный
- ведение после лечения 229
- подготовка пациента 228
- показания к лечению 227
- при диффузном токсическом зобе 227
йода дефицит
- лечение 292
- профилактика 298-299
- спектр заболеваний 293
йода препараты
- при тиреотоксическом кризе 247, 249
- при эндемическом зобе 295
йодбаланс, при эндемическом зобе 296
йоддефицитные состояния
- лечение 292
- профилактика 298-299
- степени тяжести 293
йодомарин, при эндемическом зобе 296
йохимбин, при эректильной дисфункции 176

К
каберголин
- при акромегалии 407
- при болезни Иценко-Кушинга 339
- при гиперпролактинемии 424
кавинтон, при гипогликемической коме 220
калия йодид
- при тиреотоксическом кризе 247
- при эндемическом зобе 296
калия перхлорат 221
калия хлорид, при коме кетоацидотической 209
Каллмана синдром 430
кальцемин, при гипопаратиреозе 329
кальцивиД, при гипопаратиреозе 329
кальций D3-МИК, при гипопаратиреозе 329
кальций D3-никомед, при гипопаратиреозе 329
кальций Седико, при гипопаратиреозе 329
кальций-Д3-никомед, коррекция метаболизма 146
кальцимиметики, при гиперпаратиреозе 311
кальцитонин
- при гиперпаратиреозе 311
- при гиперпаратиреоидном кризе 317
кальцитриол
- коррекция метаболизма 146
- при вторичном гиперпаратиреозе 313
- при гипопаратиреозе 325, 327
кальция антагонисты, при метаболическом синдроме для лечения АГ 487
кальция карбонат, при вторичном гиперпаратиреозе 313
кальция препараты, при гипопаратиреозе 324
канаглифлозин 97
кандесартан, АГ при сахарном диабете 195
капли глазные, при аутоиммунной офтальмопатии 280-281
капозид, АГ при сахарном диабете 200
карбамазепин, при болевом синдроме 163
карведилол, АГ при сахарном диабете 197
кардиоваскулярный риск, стратификация 473
кардура, АГ при сахарном диабете 199
Карней синдром 398
катадалон, при болевом синдроме 164
катехоламиновый криз 389
катехоламиновый шок 390
квинаприл, АГ при сахарном диабете 194
келтикан-комплекс, при нейропатии 159
Кенни-Кафи синдром 319
кетоконазол, при болезни Иценко-Кушинга 340
Кирнса-Сейра синдром 319
Клайнфельтера синдром 429
клодронат, при гиперпаратиреоидном кризе 317
клонидин, АГ при сахарном диабете 199
клопидогрель, антиагрегантная терапия 147
клофелин, АГ при сахарном диабете 199
коагуляция сетчатки лазерная, при диабетической ретинопатии 183, 187
коапровель, АГ при сахарном диабете 200
ко-диован, АГ при сахарном диабете 200
Коена синдром 438
кокарбоксилаза, при коме кетоацидотической 211
колесевелам 110
кома
- гипергликемическая гиперлактацидемическая 202, 215
-- клиника 216
-- патогенез 215
-- этиология 215
- гипергликемическая кетоацидотическая 202
-- клиника 203
-- лечение 202
-- патогенез 202
-- стадия умеренного кетоацидоза 204
-- этиология 202
- гипергликемическая некетоацидотическая гиперосмолярная 202, 212
-- клиника 213
-- патогенез 212
-- этиология 212
- гипогликемическая 202, 217
-- клиника 218
-- лечение 219
-- патогенез 217
-- прекоматозное состояние 219
-- этиология 217
- гипопитуитарная 418
- гипотиреоидная
-- лечебная программа 267
-- лечение 267
-- патогенез 267
-- причины 267
-- симптомы 267
- кетоацидотическая
-- лечение 205
-- прогноз 212
- надпочечниковая 372
коматозные состояния при СД 202
компенсация сахарного диабета, при диабетической ретинопатии184
компливит CaD3-форте, при гипопаратиреозе 329
конвулекс, при болезни Иценко-Кушинга 339
конкор, АГ при сахарном диабете 197
контрейв, при ожирении 452
контрикал, при тиреотоксическом кризе 250
ко-пренесса, АГ при сахарном диабете 200
коргард, АГ при сахарном диабете 197
ко-ренитек, АГ при сахарном диабете 200
кормагнезин, при гипопаратиреозе 330
коррекция дислипидемии 166
кортеф, при хронической надпочечниковой недостаточности 361
кортизол, при хронической надпочечниковой недостаточности 360

кортизон
- при первичной надпочечниковой недостаточности 360
- при хронической надпочечниковой недостаточности 361
кортикостероиды, при первичной надпочечниковой недостаточности 360
кортикотропинома, при болезни Иценко-Кушинга 335
кортинефф
- после удаления альдостеромы 350
- при вегетативной нейропатии 172
- при липоидной гиперплазии надпочечников 376
- при надпочечниковом кризе 372
- при первичной надпочечниковой недостаточности 360
- при хронической надпочечниковой недостаточности 361
ко-сентор, АГ при сахарном диабете 200
криз
- аддисонический 369
- гиперкальциемический 314
- гиперпаратиреоидный 314
-- диагностические критерии 315-316
-- лечебная программа 316
-- патогенез 315
-- этиология 314
- гипопаратиреоидный 331
- гипопитуитарный 418
- катехоламиновый 389
- надпочечниковый 369
- тиреотоксический 245
-- клиника 245
-- лечебная программа 246
-- патогенез 245
-- причины 245
- феохромоцитомовый 386
крипторхизм 430
ксигдуо 97
ксипамид, АГ при сахарном диабете 198
Кушинга синдром 438

Л
лабетолол, при феохромоцитомовом кризе 391
лазикс, при коме кетоацидотической 211
лакозамид, при болевом синдроме 164
ланреотида препараты, при акромегалии 402, 403
лантана карбонат, коррекция метаболизма 146
лантус 41
Ла-Шапелля синдром 429
левемир 41, 42, 43
левзеи экстракт жидкий 113
левитра, при эректильной дисфункции 175
левопромазин, при тиреотоксическом кризе 249
левотироксин
- при гипотиреоидной коме 268
- при первичном гипотиреозе 252, 253-255
- при субклиническом гипотиреозе 261-263
- после тиреоидэктомии 234
-- при беременности 242
- при узловом зобе 302
- при эндемическом зобе 296
лекарственных растений сборы 114-115
лексель, АГ при сахарном диабете 200
лепречаунизм 1, 7
лептин 55, 439, 466
- патологическая роль при метаболическом синдроме 484
лерканидипин
- АГ при сахарном диабете 196
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 487
лечебное питание при СД 15, 18-29, 31
лечение СД 1 типа 15
- клеточные технологии 51-52
лечение СД 2 типа 52, 61
лизиноприл, при метаболическом синдроме для лечения АГ 483
лизинотон Н, АГ при сахарном диабете 200
лизоретик, АГ при сахарном диабете 200
лимонника настойка 113
лимпара, коррекция метаболизма 146
линаглиптин 92, 136
лиотиронин
- при гипотиреоидной коме 269
- при первичном гипотиреозе 252, 255
липодистрофии инсулиновые 47
лираглутид, при ожирении 453
лираглютид 84-86, 136
лирика, при болевом синдроме 163
лисдексамфетамин, при ожирении 458
лития карбонат 221
Литтла синдром, лечение 351
лозап плюс, АГ при сахарном диабете 200
лозартан, при метаболическом синдроме для лечения АГ 485
лоперамид, при вегетативной нейропатии 171
лориста НД, АГ при сахарном диабете 200
лоркасерин, при ожирении 450
лосартан, АГ при сахарном диабете 195
лотрель, АГ при сахарном диабете 200
Лоуренса-Муна-Барде-Бидла синдром 431
луцентис, при диабетической ретинопатии 186
Люголя раствор, при тиреотоксическом кризе 247
магне В6, при нейропатии 159
магне-В6-форте, при гипопаратиреозе 330
магнерот
- при гипопаратиреозе 330
- при нейропатии 159
магния сульфат, при гипопаратиреозе 330
мазиндол, запрещен при ожирении 458
Мак-Кьюна-Олбрайтса синдром 398
макроангиопатии 127
макропролактинемии феномен 423
макуджен, при диабетической ретинопатии 186
мамомит 340
маннитол, при гипогликемической коме 220
массаж, при диабетической нейропатии 168
медрол, при аутоиммунной офтальмопатии 281-282
мексидол, при диабетической ретинопатии 188
мелоксикам, при подостром тиреоидите 273
мельдоний, при диабетической ретинопатии 188
меногон, при гипогонадизме вторичном 435
мерионал, при гипогонадизме вторичном 436
мерказолил 222
- лечение тиреотоксикоза при беременности 241
- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 235
- при неонатальном тиреотоксикозе 244
- при тиреотоксическом кризе 246, 249
местеролон
- при гипогонадизме первичном 432
- при эректильной дисфункции 174
метаболизм, коррекция 146
метаболический синдром
- диагностические критерии 471
- лечение 462, 478
- модификация образа жизни 478
- причины и патогенез 463
метаглип 96
метамизол, при тиреотоксическом кризе 249
метандиенон, при хронической надпочечниковой недостаточности 362
метандростенолон, при хронической надпочечниковой недостаточности 362
метеоспазмил, при вегетативной нейропатии 172
метизол 222
- при тиреотоксическом кризе 246
метилпреднизолон
- при аутоиммунной офтальмопатии 281-282
- при первичной надпочечниковой недостаточности 360
- пульс-терапия внутривенная, при аутоиммунной офтальмопатии 282
метилтестостерон, при гипогонадизме первичном 432
метимазол 222
метипред, при аутоиммунной офтальмопатии 281
метирапон, при болезни Иценко-Кушинга 341
метирозин, при феохромоцитоме 395
метозалон, АГ при сахарном диабете 198
метоклопрамид, при вегетативной нейропатии 171
метопролол
- АГ при сахарном диабете 197
- при вегетативной нейропатии 172
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 487
метфогамма, при ожирении 455

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

метформин 64-69, 134
- при ожирении 455-456
миакальцик, при гиперпаратиреоидном кризе 317
миглитол 95
мидодрон, при вегетативной нейропатии 172
микардис плюс, АГ при сахарном диабете 200
микроангиопатии 127
милдронат, при диабетической ретинопатии 188
мильгамма, при нейропатии 156, 157
мимпара
- при вторичном гиперпаратиреозе 314
- при гиперпаратиреозе 311
минералокортикоидов дефицит изолированный, лечение 366
минералокортикоиды, при надпочечниковом кризе 370
минипрес, при феохромоцитомовом кризе 391
минирин, при несахарном диабете 411
минифаж, запрещен при ожирении 458
мирцера, при анемии 145
митотан, при болезни Иценко-Кушинга 340
мифепристон, при болезни Иценко-Кушинга 341
множественная эндокринная неоплазия 306
моксонидин
- АГ при сахарном диабете 199
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 489
моноинсулин ЧР
- для коррекции гипергликемии 204
- при коме кетоацидотической 207
морфин, при тиреотоксическом кризе 248
мотилиум, при вегетативной нейропатии 171
мочевого пузыря парез, лечение 176
Мэддока синдром 431

Н
надолол, АГ при сахарном диабете 197
надпочечников гипоплазия врожденная 356
надпочечники коры врожденная дисфункция
- варианты 375
- дефицит 11-β-гидроксилазы
-- клиника 382
-- лечение 383
- дефицит 21-гидроксилазы
-- клиника 378
-- формы 378
- дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы
-- клиника 383
-- лечение 384
- дефицит оксидоредуктазы 384
-- лечение 385
- дефицит фермента Р450 с17
-- лечение 377-378
-- клиника 378
- лечение 375
- патогенез 375
надпочечники коры гиперплазия 375
надпочечники липоидная гиперплазия 375
- лечение 376
надпочечниковая кома 372
надпочечниковая недостаточность 353
- изначально первичная острая 372
надпочечниковая недостаточность
- острая 369
-- относительная (функциональная) 373
- хроническая
-- первичная
--- лечение 353
--- диагностика 357-359
--- клиника 357
--- лечебная программа 359
-- туберкулезной этиологии 355
-- заместительная терапия 360
-- профилактика обострений 363
-- у беременных 363-364
-- этиология 353
- центральная
- лечение 365, 366
- ВИЧ-инфекция 356
- грибковая инфекция 356
- и коагулопатии 356
- классификация 353
- метастазы 356
- при хирургических операциях 363
надпочечниковый криз
- клиника 369
- клинические формы 370
- лабораторные проявления 370
- лечебная программа 370
- патогенез 369
- этиология 369
налтрексон, при ожирении 452
нандролон, при хронической надпочечниковой недостаточности 363
натеглинид 80, 135
натива, при несахарном диабете 411
натрия бикарбонат
- при гиперлактацидемической коме 216
- при кетоацидотической коме 210
натрия вальпроат, при болезни Иценко-Кушинга 339
натрия нитропруссид, при феохромоцитомовом кризе 391
натрия хлорид
- при гиперосмолярной коме 214
- при псевдогипоальдостеронизме 1 типа аутосомно-рецессивном 367
небиволол
- АГ при сахарном диабете 197
- при метаболическом синдроме для лечения АГ 487
- «небидо»
- при гипогонадизме первичном 433
- при эректильной дисфункции 174
небилет, АГ при сахарном диабете 197
недостаточность глюкокортикоидная изолированная
- при резистентности к АКТГ 356
- семейная 357
нейро-В-форте, при нейропатии 158
нейромидин
- при нейропатии 159-160
- при парезе мочевого пузыря 176
нейромультивит, при нейропатии 158
нейропатия диабетическая 127, 148
- автономная вегетативная 169
-- классификация 170
-- лечение 169
- классификация 150
- лечебная программа 151
- лечение альфа-липовеой кислотой 152
- лечение болевого синдрома 161
- патогенез 148-150
- физиотерапевтическое лечение 167
Нельсона синдром, при синдроме Иценко-Кушинга 344
неоальвезин, при надпочечниковом кризе 371
неоплазии 1-го типа множественной эндокринной синдром 398
неоплазия множественная эндокринная 306
несахарный диабет, лечение 409
нефропатия диабетическая 128
- диета 137
- классификация 130-131
- лечение 133-148
низорал, при болезни Иценко-Кушинга 340
нимесулид, при подостром тиреоидите 273
нитроглицерин
- при тиреотоксическом кризе 248
- при феохромоцитомовом кризе 391
новонорм 80, 135
новорапид 40
нолипрел
- при сахарном диабете 200
- при артериальной гипертензии 140
норпролак
- при акромегалии 407
- при гиперпролактинемии 425
нотекаль D3, при гипопаратиреозе 329
Нунан синдром 429

О
обзидан
- при диффузном токсическом зобе 227
- при тиреотоксическом кризе 249
- при феохромоцитомовом кризе 391
обучение пациентов 49
ожирение
- баллонирование желудка 460-461
- бариатрическая хирургия, нежелательные эффекты 459
- классификация 439,443
- клинические проявления 441
- лечение 61, 438
- «метаболически здоровое ожирение» 442
- методики бариатрической хирургии 458
- механизмы развития 441
- «парадокс ожирения» 442
- принципы лечения 444
- причины 438

- программа лечения 445
- режим питания 446
- режим физической активности 448
- фармакотерапия 449
- физиотерапия 461
- хирургическое лечение 458
оксадолин, АГ при сахарном диабете 198
оксидевит, при гипопаратиреозе 328
окспренолол, АГ при сахарном диабете 197
октагам, при аутоиммунной офтальмопатии 284
октреотид
- при акромегалии 402
- при аутоиммунной офтальмопатии 284
Олбрайта остеодистрофия наследственная 330
олмесартан, АГ при сахарном диабете 195
омнадрен
- при гипогонадизме первичном 433
- при эректильной дисфункции 174
онглиза 91, 136
ориметен, при болезни Иценко-Кушинга 340
орлистат, при ожирении 451
Ормонда фиброзирующий синдром 276
ороназол, при болезни Иценко-Кушинга 340
осложнения хронические сахарного диабета 127
осталон, при гиперпаратиреозе 310
остеоартропатия диабетическая 179
- лечение 180
остеодистрофия наследственная Олбрайта 330
остеомакс, при гиперпаратиреозе 310
остеотаб, при гиперпаратиреозе 310
отеки инсулиновые 47
отилония бромид, при вегетативной нейропатии 171
офтальмопатия аутоиммунная
- в сочетании с СД и АГ, особенности лечения 291
- классификация 279-280
- лечебная программа 279
- лечение 277-291
- патогенез 277
-степени тяжести 279, 288-290

П

памидронат, при гиперпаратиреоидном кризе 317
пантокрин, при эректильной дисфункции 176
папаверин, при вегетативной нейропатии 171
паратгормон-связанный пептид 332
парацетамол, при тиреотоксическом кризе 249
парикальцитол, при вторичном гиперпаратиреозе 313
парлодел
- при акромегалии 406
- при гиперпролактинемии 425
пасиреотид
- при акромегалии 404-405
- при болезни Иценко-Кушинга 339
Паскуалини синдром 431
пегаптанид, при диабетической ретинопатии 186
пегвисомант, при акромегалии 405
пентаглобин, при аутоиммунной офтальмопатии 284
пентоксифиллин
- при аутоиммунной офтальмопатии 288
- при диабетической ретинопатии 188
пергонал, при гипогонадизме вторичном 436
периндоприл, АГ при сахарном диабете 194
перитол, при болезни Иценко-Кушинга 339
пероральный глюкозотолерантный тест 11
Пехкранца-Бабинского-Фрелиха синдром 431
печени жировая болезнь 475
- гистология 477
- инструментальная диагностика 477
- клинические и лабораторные проявления 476
пинаверия бромид, при вегетативной нейропатии 171
пиндолол, АГ при сахарном диабете 197
пиоглитазон 71, 135
пипольфен, при тиреотоксическом кризе 249
пиридоксин, при нейропатии 159
пирроксан
- при феохромоцитоме 395
- при феохромоцитомовом кризе 391
Пирсона синдром 319
пищевое поведение, регуляция 439
плазмаферез
- при аутоиммунной офтальмопатии 285
- при тиреотоксическом кризе 250
подагра 474-475
полиамин, при надпочечниковом кризе 371
полиглюкин, при коме кетоацидотической 211
помповая инсулинотерапия 48
Прадера-Вилли синдром 431, 438
празозин
- при феохромоцитоме 395
- при феохромоцитомовом кризе 391
прайтор, АГ при сахарном диабете 195
прамлинтид 95
пратсиол, при феохромоцитомовом кризе 391
прегабалин, при болевом синдроме 163
прегнил, при гипогонадизме вторичном 435
предиабет 10
преднизолон
- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 236
- при аутоиммунной офтальмопатии 281
- при вирильной форме дефицита 21-гидроксилазы 381
- при гипогликемической коме 220
- при гипопитуитарном кризе 420
- при коме кетоацидотической 211
- при липоидной гиперплазии надпочечников 376
- при надпочечниковом кризе 370
- при первичной надпочечниковой недостаточности 360
- при подостром тиреоидите 273
- при тиреотоксическом кризе 247
- при хронической надпочечниковой недостаточности 361
прекома кетоацидотическая 204
пресайнекс, при несахарном диабете 411
престанс
- АГ при сахарном диабете 200
- при артериальной гипертензии 140
провирон
- при гипогонадизме первичном 432
- при эректильной дисфункции 174
прогрессирование СД 2 типа, этапы 59
пролактин
- биологическое действие у женщин 421
- биологическое действие у мужчин 421
- дефицит, клиника 416
пролактинома
- и беременность 427
- лучевая терапия 427
- удаление 426
пропанорм, при тиреотоксическом кризе 248
пропафенон, при тиреотоксическом кризе 248, 249
пропилтиоурацил 221, 222, 223
- лечение тиреотоксикоза при беременности 241
- побочные реакции 225
- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 236
- при внутриутробном тиреотоксикозе 243
- при неонатальном тиреотоксикозе 244
- при тиреотоксическом кризе 246, 249
пропицил, при тиреотоксическом кризе 246
пропранолол, АГ при сахарном диабете 197
простагландин E1, при диабетической стопе 181
псевдогиперпаратиреоз 306
псевдогипоальдостеронизм 367-368
псевдогипопаратиреоз 330
психотерапия 51
пурегон, при гипогонадизме вторичном 435

Р

Рабсона-Менденхолла синдром 1, 7
радиойодтерапия 227-229
- при узловом зобе 303
рак щитовидной железы, лечение 304
рамиприл, АГ при сахарном диабете 194
ранибизумаб, при диабетической ретинопатии 186
ревиталь кальций D3329
регидратационная терапия при коме кетоацидотической 206

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

реджитин, при феохромоцитомовом кризе 390
редуксин, при ожирении 454-455
резистин 56
Рейфенштейна синдром 430
Реклингаузена болезнь 386
рекормон, при анемии 145
реланиум, при тиреотоксическом кризе 249
ренагель, при вторичном гиперпаратиреозе 312
рентгенотерапия, при аутоиммунной офтальмопатии 285, 286
репаглинид 80, 135
ретаболил, при хронической надпочечниковой недостаточности 363
ретиналамин, при диабетической ретинопатии 188
ретинопатия диабетическая 183, 184
Риделя фиброзный тиреоидит 276
рилменидин, АГ при сахарном диабете 199
римонабант, запрещен при ожирении 458
ритмонорм, при тиреотоксическом кризе 248, 249
ритуксимаб, при аутоиммунной офтальмопатии 288
родиолы экстракт жидкий 113
розиглитазон 71
розувастатин
- лечение дислипидемии при метаболическом синдроме 493-494
- применение при дислипидемии 142
рокальтрол, при гипопаратиреозе 328

С
саксаглиптин 91, 136
саксенда, при ожирении 453
самоконтроль пациентов 49
сандостатин
- при акромегалии 402
- при аутоиммунной офтальмопатии 284
Саньярд-Сакати синдром 319
сахарного диабета осложнения 127
сахарный диабет 1
- гестационный 123
- гестационный 2
-- лечение 125-126
- и беременность 115-122
- идиопатический 4
- иммуноопосредованный 8
- лечение, цели 12-14
- панкреатогенный 7
- прегестационный 116
- стадии развития 3
- при метаболическом синдроме 491
- типы 1
- этиологическая классификация 1
- коматозные состояния 202
- критерии диагностики 9
- лекарства 8
- физическая активность 32
- эндокринопатии 8
сахарозаменители 29
севеламера гидрохлорид, коррекция метаболизма 146
седуксен, при тиреотоксическом кризе 249
секретагоги 73
секретогоги несульфонилмочевинные 80, 81, 135
сентор, АГ при сахарном диабете 195
сердце здоровое, европейские показатели 478
серокриптин, при акромегалии 406
сиалис, при эректильной дисфункции 175
сибутрамин, при ожирении 454
сигнифор, при болезни Иценко-Кушинга 339
силденафил, при эректильной дисфункции 175
симбалта, при болевом синдроме 162
симлин 95
Симмондса болезнь 418
симптом
- Вейса, при гипопаратиреозе 322
- Гофмана, при гипопаратиреозе 322
- Труссо, при гипопаратиреозе 322
- Хвостека, при гипопаратиреозе 322
- Шлезингера, при гипопаратиреозе 322
- Эрба, при гипопаратиреозе 322
синдром
- 46ХХ-мужчины 429
- MELAS 319
- Алгроува 357
- Алстрема 438
- Баракат 319
- Барде-Бидли 438
- Бартера 351
- болевой при диабетической нейропатии 161
- вегетативных дисфункций при гипопаратиреозе 321
- Вермера 306
- гиперкортицизма 334
- гиперпролактинемии 421
- гипокортицизма 353
- гипотиреоза 251
- Гордона 368
- Горлина 306, 307, 386
- Горлина 386
- Дель Кастильо 429
- диабетической стопы 127
-- лечение 176
- Ди-Джорджи 319
- Донохью 7
- Иценко-Кушинга 334, 341
-- АКТГ-независимый 342
-- лечение 343
-- этиология 341-342
- Каллмана 430
-- лечение 436
- Карней 398
- Кенни-Кафи 319
- Кирнса-Сейра 319
- Клайнфельтера 429
- Коена 438
- Кушинга 438
- Ла-Шапелля 429
- Литтла, лечение 351
- Лоуренса-Муна-Барде-Бидла 431
- Мак-Кьюна-Олбрайтса 398
- метаболический 462
- множественной эндокринной неоплазии 1-го типа 398
- Мэддока 431
-- лечение 436
- Нельсона 344
- Нунан 429
- Паскуалини 431
-- лечение 436
- Пехкранца-Бабинского-Фрелиха 431
- Пирсона 319
- Прадера-Вилли 431, 438
- приобретенного гипопитуитаризма 415
- Рабсона-Менденхолла 1, 7
- Рейфенштейна 430
- «ригидного человека» («stiffman»-syndrom) 2
- Саньярд-Сакати 319
- Сиппла 306, 307, 368
- Уотерхауса-Фридериксена 356
- Фара, при гипопаратиреозе 321
- Фрелиха 438
- XYY 429
- Хиппеля-Ландау 386
синьярди 97
сиофор, при ожирении 455
Сиппла синдром 306, 307, 386
ситаглиптин 88-89, 136
смекта, при вегетативной нейропатии 171
солукортеф
- при гипопитуитарном кризе 419
- при гипотиреоидной коме 268
- при липоидной гиперплазии надпочечников 376
- при надпочечниковом кризе 370
- при тиреотоксическом кризе 247, 249
- при хронической надпочечниковой недостаточности 361
сомаверт, при акромегалии 405
соматостатина аналоги
- при акромегалии 401
- при аутоиммунной офтальмопатии 284
соматотропин
- при приобретенном гипопитуитаризме 417
- антагонисты рецепторов при акромегалии 405
соматулин 402, 403
сопольккорт Н, при хронической надпочечниковой недостаточности 361
спазмомен, при вегетативной нейропатии 171
спиронолактон 349
старликс 80, 135
статины
- лечение гипертриглицеридемии при метаболическом синдроме 496
- лечение дислипидемии при метаболическом синдроме 493
- при диабетической стопе 181
- применение при дислипидемии 141
стегис, АГ при сахарном диабете 199
стратификация кардиоваскулярного риска 473, 474

- при АГ 474
- сахарный диабет 473
- факторы риска 473
стугерон, при гипогликемической коме 220
сулодексид
- для коррекции проницаемости почечного фильтра 146
- при диабетической нейропатии 168
- при диабетической ретинопатии 188
сульфонилмочевины препараты 73, 79, 80
сустанон
- при гипогонадизме первичном 433
- при эректильной дисфункции 174
схема лечения «блокируй» 222
схема лечения «блокируй-замещай» 223

Т
тадалафил, при эректильной дисфункции 175
тазосартан, АГ при сахарном диабете 195
танзеум 87
тарка
- АГ при сахарном диабете 200
- при артериальной гипертензии 140
тахистин, при гипопаратиреозе 328
теветен плюс, АГ при сахарном диабете 200
теветен, АГ при сахарном диабете 195
телегамматерапия, при аутоиммунной офтальмопатии 285
телмисартан, АГ при сахарном диабете 195
тенуат ретард, при ожирении 450
теразозин, АГ при сахарном диабете 199
теренак, запрещен при ожирении 458
термоаблация, при узловом зобе 303
тестостерон
- при гипогонадизме первичном 432-434
- при эректильной дисфункции 174
тетанический синдром, при гипопаратиреозе 321
тетания 331
техника инъекций инсулина 47
тиазолидиндионы 70-73, 135
тиамазол 221, 222
- лечение тиреотоксикоза при беременности 241
- побочные эффекты 224
- при внутриутробном тиреотоксикозе 243
- при тиреотоксическом кризе 246, 249
тизерцин, при тиреотоксическом кризе 249
тиогамма, при нейропатии 153
тиогамма, при нейропатии 158
тиоктацид БВ, при нейропатии 153
тионамиды 221
тиреоидит аутоиммунный
- диагностические критерии 274
- классификация 274
- лечение 273-275
- патогенез 273
- лечение 271
тиреоидит подострый
- вирусный де Кервена 271
- лечение 271
- стадии 272
тиреоидит послеродовый 275
тиреоидит фиброзный 276
тиреоидиты 271
тиреоидная функция 236
тиреоидные препараты
- при гипопитуитарном кризе 420
- при гипотиреоидной коме 268
тиреоидэктомия 234
- при беременности 242
- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 236
тиреопатия интерферон-индуцированная 237
тиреостатики, побочные эффекты 224
тиреостатики
- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 235
- при неонатальном тиреотоксикозе 244
- при тиреопатии интерферон-индуцированной 238
- при тиреотоксическом кризе 246
тиреостатические препараты 221
тиреотоксикоз 232
- амиодарон-индуцированный 234-235
- внутриутробный 243
- гестационный 242
- неонатальный 243
- при беременности, лечение 239-241
- субклинический, клиника 238-239
- цитокин-индуцированный 236
- вероятность рецидива после лечения 225
- лечение при декомпенсированной функциональной автономии 232
- лечение при функциональной автономии щитовидной железы 233
- лечение редких форм 238
- обусловленный Struma ovarii 238
- обусловленный хорионкарциномой 238
тиреотоксикоза синдром 232
тиреотоксическая аденома 232
тиреотоксический криз 245
тиреотом 252, 256
тиреотропинома 238
тирозол 222
- лечение тиреотоксикоза при беременности 241
- при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 235
- при неонатальном тиреотоксикозе 244
- при тиреотоксическом кризе 246, 249
тироксин, при тиреопатии интерферон-индуцированной 238
топимакс, при ожирении 457
топирамат, при ожирении 451-452, 457
торасемид, при артериальной гипертензии 140
тражента 92, 136
тразикор, АГ при сахарном диабете 197
тразодон, при эректильной дисфункции 176
трайкор
- лечение гипертриглицеридемии при метаболическом синдроме 495
- при диабетической ретинопатии 183, 185
- при диабетической стопе 181
- при дислипидемии 166
трамадол, при болевом синдроме 164
трандалаприл, АГ при сахарном диабете 194
трандат, при феохромоцитомовом кризе 391
трасилол, при тиреотоксическом кризе 250
тресиба 44
триамтерен, при идиопатическом гиперальдостеронизме 350
триамцинолон, при первичной надпочечниковой недостаточности 360
трибуксом, при вегетативной нейропатии 172
трийодтиронин
- при гипотиреоидной коме 269
- при первичном гипотиреозе 252, 256
тримебутин, при вегетативной нейропатии 172
трипликсам, АГ при сахарном диабете 200
трипторелин, при вирильной форме дефицита 21-гидроксилазы 381
трисамин
- при гиперлактацидемической коме 216
- при коме кетоацидотической 211
тропафен, при феохромоцитомовом кризе 390
трулисити 87
Труссо симптом, при гипопаратиреозе 322

У
убретид, при парезе мочевого пузыря 176
Уотерхауса-Фридериксена синдром 356
урапидил, при феохромоцитомовом кризе 391
устройства для иньекций 47

Ф
фактор некроза опухоли-α 56
Фара синдром, при гипопаратиреозе 321
феноболин, при хронической надпочечниковой недостаточности 363
феноксибензамин, при феохромоцитоме 395
феномен макропролактинемии 423
фенофибрат
- при диабетической ретинопатии 183, 185
- при дислипидемии 166
фентермин, при ожирении 449, 451-452
фентоламин, при феохромоцитомовом кризе 390
фенфлурамин, запрещен при ожирении 458
феохромоцитома
- генетические формы 387
- гистаминовый тест 394
- глюкагоновый тест 393
- диагностика 392-394
- диспансерное наблюдение 396
- классификация 387
- клиника 387, 388
- клонидиновый тест 394
- лечение 386

Данная книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению форума сайта https://meduniver.com/

- лучевая терапия 394
- оперативное лечение 394-395
- ошибки лечения 395
- подавляющие тесты 394
- при болезни Реклингаузена 386
- при синдроме Горлина 386
- при синдроме Сиппла 386
- при синдроме Хиппеля-Ландау 386
- причины 386
- провокационные тесты 393
- прогноз 396
- тест с фентоламином 394
феохромоцитомовый криз 386-392
фетопатия диабетическая 120
фиброзирующий синдром Ормонда 276
фиброзный тиреоидит Риделя 276
физиотенз, АГ при сахарном диабете 199
фитотерапия СД 2 типа 113
флудрокортизон
- после удаления альдостеромы 350
- при вегетативной нейропатии 172
- при хронической надпочечниковой недостаточности 361
флуоксетин, при ожирении 456
флупиртин, при болевом синдроме 164
флюдрокортизон, при надпочечниковом кризе 372
фозикард Н, АГ при сахарном диабете 200
фолликулостимулирующего гормона препараты, при гипогонадизме вторичном 435
форксига 97
формула Брока 17
фосамакс, при гиперпаратиреозе 310
фосренол, при вторичном гиперпаратиреозе 312
фосфатбиндеры, при вторичном гиперпаратиреозе 312
Фрелиха синдром 438
фуросемид
- при артериальной гипертензии 140
- при гипогликемической коме 220
- при коме кетоацидотической 211
- при тиреотоксическом кризе 248
хартил-амло

Х

- АГ при сахарном диабете 200
- при артериальной гипертензии 140
Хвостека симптом, при гипопаратиреозе 322
хинаголид
- при акромегалии 407
- при гиперпролактинемии 425
Хиппеля-Ландау синдром 386
хирургическое лечение, при аутоиммунной офтальмопатии 287
хлебная единица 29
хлодитан, при болезни Иценко-Кушинга 340
хлорпропамид, при несахарном диабете почечном 413
хлорталидон, АГ при сахарном диабете 198
хлортиазид, АГ при сахарном диабете 198
холекальциферол, при гипопаратиреозе 327, 328
холесевелам 97
хоморап, для коррекции гипергликемии 204
хорагон, при гипогонадизме вторичном 435
хорионического гонадотропина препараты, при гипогонадизме вторичном 435
хорионкарцинома, лечение тиреотоксикоза при 238
хроническая болезнь почек 132
хумалог 40
хуминсулин нормаль, для коррекции гипергликемии 204
хумулин R, при коме кетоацидотической 207
хумулин, для коррекции гипергликемии 204

Ц

церебролизин, при гипогликемической коме 220
церукал, при вегетативной нейропатии 171
циклоспорин, при аутоиммунной офтальмопатии 283
цинакальцет
- при вторичном гиперпаратиреозе 314
- при гиперпаратиреозе 310
- при гиперпаратиреозе 311
цинт, АГ при сахарном диабете 199
ципрогептадин, при болезни Иценко-Кушинга 339

Ш

Шарко артропатия 179
Шиена болезнь 418
шкала FINDRISK 60
Шлезингера симптом, при гипопаратиреозе 322
шок, при коме кетоацидотической 211
шприцы инсулиновые 47
щитовидная железа, функционирование при беременности 239-240

Э

эберпрот-П, при диабетической стопе 177
эбрантил, при феохромоцитомовом кризе 391
эгилок, АГ при сахарном диабете 197
эзетимиб, при дислипидемии 167
эзетрол, при дислипидемии 167
экватор
- АГ при сахарном диабете 200
- при артериальной гипертензии 140
эксенатид 83-84, 136
элванс, при ожирении 458
электролечение, при диабетической нейропатии 167
электромагнитное излучение, при аутоиммунной офтальмопатии 285
элеутерококка экстракт жидкий 114
эмоксипин, при диабетической ретинопатии 188
эмосинт, при несахарном диабете 411
эмпаглифлозин 97
эналаприл-акри Н, АГ при сахарном диабете 200
эналаприл-акри НЛ, АГ при сахарном диабете 200
энап Н, АГ при сахарном диабете 200
энап-НЛ, АГ при сахарном диабете 200
эндобулин, при аутоиммунной офтальмопатии 284
эндотелиальный фактор роста, при диабетической нейропатии 169
энзикс-дуо, АГ при сахарном диабете 200
эпалрестат, при нейропатии 161
эплеренон, при идиопатическом гиперальдостеронизме 350
эпоэтин-альфа, при анемии 145
эпоэтин-бета, при анемии 145
эпоэтин-дельта, при анемии 145
эпрасартан, АГ при сахарном диабете 195
эпрекс, при анемии 145
Эрба симптом, при гипопаратиреозе 322
эргокальциферол, при гипопаратиреозе 327
эректильная дисфункция при вегетативной нейропатии 172-174
эритромицин, при вегетативной нейропатии 171
эритропоэтины, при анемии 145
эритростим, при анемии 145
эспа-липон, при нейропатии 153
эстрогены, при гиперпаратиреозе 311
эстулик, АГ при сахарном диабете 199
этальфа, при гипопаратиреозе 328
этанерцепт, при аутоиммунной офтальмопатии 288
этанола иньекции, при узловом зобе 303
этацизин, при тиреотоксическом кризе 248
эторикоксиб, при подостром тиреоидите 273
эутирокс, при первичном гипотиреозе 252, 253-255
эуфиллин, при коме кетоацидотической 211
эффект Вольфа-Чайкова 258

Я

янувия 88-89, 136